

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial contiene 350 mg de daptomicina.

1 ml contiene 50 mg de daptomicina después de la reconstitución con 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

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

Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.

1 ml contiene 50 mg de daptomicina después de la reconstitución con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

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

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Torta o polvo liofilizado de color amarillo claro a marrón claro.

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

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Torta o polvo liofilizado de color amarillo claro a marrón claro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos (IPPBc).
- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) por *Staphylococcus aureus*. Se recomienda que la decisión de usar daptomicina tenga en cuenta la sensibilidad antibacteriana del microorganismo y se base en el asesoramiento de expertos (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). Para su uso en adultos la bacteriemia debe estar asociada a EID o IPPBc, mientras que para su uso en pacientes pediátricos, la bacteriemia debe estar asociada a IPPBc.

Daptomicina únicamente es activa frente a bacterias grampositivas (ver sección 5.1). En las infecciones mixtas donde se sospecha la presencia de bacterias gramnegativas y/o ciertos tipos de bacterias anaerobias, daptomicina se debe administrar de forma concomitante con el (los) agente(s) antibacteriano(s) apropiado(s).

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

## 4.2 Posología y forma de administración

En los estudios clínicos realizados en pacientes se utilizó la perfusión de daptomicina al menos durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración solo se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se comparó con las mismas dosis administradas como perfusiones intravenosas durante 30 minutos, no hubo diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética ni en el perfil de seguridad de la daptomicina (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Posología

#### *Adultos*

- IPPBc sin BSA concurrente: administrar 4 mg/kg de daptomicina una vez cada 24 horas durante 7-14 días o hasta que remita la infección (ver sección 5.1).
- IPPBc con BSA concurrente: administrar 6 mg/kg de daptomicina una vez cada 24 horas. Ver más abajo los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede que sea necesario ampliar el tratamiento a más de 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en el paciente individual.
- Conocimiento o sospecha de EID por *Staphylococcus aureus*: administrar 6 mg/kg de daptomicina una vez cada 24 horas. Ver más abajo los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe coincidir con las recomendaciones oficiales disponibles.

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Daptomicina se elimina principalmente por el riñón.

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

**Tabla 1 Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal por indicación y aclaramiento de creatinina**

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Dosis recomendada	Comentarios
IPPBc sin BSA	≥30 ml/min	4 mg/kg una vez al día	Ver sección 5.1
	<30 ml/min	4 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)
EID o IPPBc asociadas a BSA	≥30 ml/min	6 mg/kg una vez al día	Ver sección 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)

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

(1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los estudios clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones 4.4 y 5.2).

(2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes adultos con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Daptomicina Hospira se debe administrar tras haber completado la diálisis en los días de diálisis (ver sección 5.2).

*Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre daptomicina a estos pacientes.

*Pacientes de edad avanzada*

Las dosis recomendadas se deben utilizar en pacientes de edad avanzada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver más arriba y sección 4.4).

*Población pediátrica (de 1 a 17 años)*

**Tabla 2 Pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos basadas en la edad y en la indicación**

Grupo de edad	Indicación			
	IPPBc sin BSA		IPPBc asociada a BSA	
	Pauta posológica	Duración del tratamiento	Pauta posológica	Duración del tratamiento
12 a 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	Durante un máximo de 14 días	7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	(1)
7 a 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos		9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión	

			durante 60 minutos	
1 a <2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos	
<p>IPPBc = infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por <i>S. aureus</i>;</p> <p>(1) La duración mínima de daptomicina Hospira para BSA pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Puede ser necesaria una duración de Daptomicina Hospira superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. En el estudio para BSA pediátrica, la duración media de Daptomicina Hospira IV fue de 12 días, con un intervalo de 1 a 44 días. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.</p>				

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

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

Los pacientes pediátricos menores de un año no deben recibir daptomicina debido al riesgo de que se produzcan los posibles efectos en los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatales (ver sección 5.3).

#### Forma de administración

En adultos, daptomicina se administra por perfusión intravenosa (ver sección 6.6) durante un período de 30 minutos o mediante inyección intravenosa (ver sección 6.6) durante un período de 2 minutos.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, Daptomicina Hospira se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos (ver sección 6.6). En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 6 años, Daptomicina Hospira se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos (ver sección 6.6). El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

Si se identifica un foco de infección distinto de la IPPBc o EID después del inicio del tratamiento con daptomicina, se debe considerar la posibilidad de establecer una terapia antibacteriana alternativa que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s).

#### Reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad con daptomicina. Si se produce una reacción alérgica a daptomicina, interrumpa su uso y establezca una terapia apropiada.

## Neumonía

Se ha demostrado en estudios clínicos que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, daptomicina no está indicada para el tratamiento de la neumonía.

## EID debida a *Staphylococcus aureus*

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

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

## Infecciones profundas

Los pacientes con infecciones profundas se deben someter cuanto antes a las intervenciones quirúrgicas que sean necesarias (p. ej., desbridamiento, retirada de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo de la válvula).

## Infecciones enterocócicas

No hay suficientes datos para poder sacar conclusiones sobre la posible eficacia clínica de daptomicina frente a las infecciones por enterococos, como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado las pautas posológicas de la daptomicina que podrían ser apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones enterocócicas que estaban principalmente acompañadas de bacteriemia. En algunos casos, el fracaso del tratamiento se ha relacionado con la selección de microorganismos con sensibilidad reducida o resistencia manifiesta a la daptomicina (ver sección 5.1).

## Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede favorecer el crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Si se produce sobreinfección durante el tratamiento, se deben adoptar las medidas apropiadas.

## Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Se ha notificado DACD con daptomicina (ver sección 4.8). Si hay sospecha o confirmación de DACD, puede ser necesario interrumpir la administración de daptomicina y establecer un tratamiento apropiado según se indique clínicamente.

## Estudios de interacción farmacológica y de laboratorio

Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación de la proporción normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan ciertos reactivos de tromboplastina recombinante para el ensayo (ver sección 4.5).

## Creatin-fosfoquinasa y miopatía

Se han notificado aumentos en los niveles plasmáticos de creatin-fosfoquinasa (CPK; isoenzima MM) relacionados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rhabdomiolisis durante el tratamiento con daptomicina (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.3). En los estudios clínicos, los aumentos marcados en la CPK plasmática a >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin

síntomas musculares se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con daptomicina (1,9 %) que en los que recibieron comparadores (0,5 %). Por lo tanto, se recomienda:

- Medir la CPK en plasma al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento en todos los pacientes.
- Medir la CPK con más frecuencia (p. ej., cada 2-3 días al menos durante las primeras dos semanas de tratamiento) en pacientes con mayor riesgo de desarrollar miopatía. Por ejemplo, los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min, ver también sección 4.2), incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis o DPAC, y los pacientes que tomen otros medicamentos que se sabe están relacionados con la miopatía (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- No se puede descartar un mayor riesgo de aumentos adicionales durante el tratamiento con daptomicina en aquellos pacientes con unos niveles iniciales de CPK 5 veces superiores al límite superior de la normalidad. Esto se debe tener en cuenta al iniciar el tratamiento con daptomicina y, si se administra daptomicina, estos pacientes deben ser vigilados con más frecuencia que una vez por semana.
- Daptomicina no se debe administrar a pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la miopatía, a menos que se considere que el beneficio para el paciente supera el riesgo.
- Someter a los pacientes a revisiones regulares mientras estén en tratamiento para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar miopatía.
- Vigilar los niveles de CPK cada 2 días en cualquier paciente que desarrolle dolor muscular inexplicado, dolor a la palpación, debilidad o calambres. Se debe interrumpir el tratamiento con daptomicina cuando aparezcan síntomas musculares inexplicados si el nivel de CPK alcanza un valor 5 veces superior al límite superior de la normalidad.

#### Neuropatía periférica

Se debe examinar a los pacientes que desarrollen signos o síntomas que puedan indicar una neuropatía periférica durante el tratamiento con daptomicina y se debe considerar la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones 4.8 y 5.3).

#### Población pediátrica

Los pacientes pediátricos menores de un año no deben recibir daptomicina debido al riesgo de que se produzcan los posibles efectos en los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatales (ver sección 5.3).

#### Neumonía eosinofílica

Se ha notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con daptomicina (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos notificados relacionados 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 daptomicina y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de neumonía eosinofílica tras la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras reciben daptomicina se deben someter a un examen médico inmediato, incluido, si procede, el lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p. ej., infección bacteriana, infección fúngica, parásitos u otros medicamentos). Se debe interrumpir el tratamiento con daptomicina inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento con esteroides sistémicos cuando sea apropiado.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado con daptomicina reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) que incluyen reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y erupción vesicoampollar con o sin afectación de la membrana mucosa (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). En el momento

de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben controlar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente daptomicina y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave con el uso de daptomicina, en ningún momento se debe reiniciar el tratamiento con daptomicina en dicho paciente.

#### Nefritis tubulointersticial

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

#### Insuficiencia renal

Se ha notificado insuficiencia renal durante el tratamiento con daptomicina. La insuficiencia renal grave también puede predisponer a subidas en los niveles de daptomicina, que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de miopatía (ver más arriba).

Es necesario un ajuste del intervalo de dosis de daptomicina para pacientes adultos cuyo aclaramiento de creatinina sea  $<30$  ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). La seguridad y la eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en estudios clínicos controlados y la recomendación se basa principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Daptomicina únicamente se debe utilizar en estos pacientes cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial.

Se recomienda precaución cuando se administre daptomicina a pacientes que ya padecen algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<80$  ml/min) antes de comenzar el tratamiento con Daptomicina Hospira. Se recomienda un control regular de la función renal (ver sección 5.2).

Además, se recomienda controlar regularmente la función renal durante la administración concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, independientemente de la función renal preexistente del paciente (ver sección 4.5).

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

#### Obesidad

En personas obesas con un índice de masa corporal (IMC)  $>40$  kg/m<sup>2</sup> pero con aclaramiento de creatinina  $>70$  ml/min, el AUC<sub>0-∞</sub> (área bajo la curva) de daptomicina aumentó significativamente (un 42 % más de media) en comparación con las personas no obesas de los grupos de control emparejados. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de daptomicina en las personas muy obesas, por lo que se recomienda precaución. Sin embargo, actualmente no hay indicios de que sea necesaria una reducción de la dosis (ver sección 5.2).

#### Sodio

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Los estudios de interacción con daptomicina se realizaron con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecid. Daptomicina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la warfarina o del probenecid, ni tampoco estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se alteró significativamente por el aztreonam.

Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración concomitante por perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos utilizando una dosis de daptomicina de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. No se conoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis aprobada de daptomicina. Se recomienda precaución cuando daptomicina se administre concomitantemente 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 la warfarina. Se debe vigilar la actividad anticoagulante en pacientes que reciben daptomicina y warfarina durante los primeros días después del inicio del tratamiento con Daptomicina Hospira.

Se dispone de experiencia limitada con respecto a la administración concomitante de daptomicina con otros medicamentos que pueden causar miopatía (p. ej., los inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de aumentos importantes en los niveles de CPK y casos de rabdomiolisis en pacientes adultos que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que daptomicina. Se recomienda interrumpir temporalmente la administración de otros medicamentos relacionados con la miopatía durante el tratamiento con daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen el riesgo. Si no se puede evitar la administración concomitante, los niveles de CPK se deben medir más de una vez por semana y se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar miopatía (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.3).

Daptomicina se elimina principalmente por filtración renal y, por lo tanto, los niveles plasmáticos pueden aumentar durante la administración concomitante de medicamentos que reducen la filtración renal (p. ej., AINE e inhibidores de la COX-2). Además, existe la posibilidad de que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante debido a la suma de efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina concomitantemente con cualquier otro medicamento que se sabe que reduce la filtración renal.

Durante la farmacovigilancia postcomercialización, se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y ciertos reactivos utilizados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/proporción normalizada internacional (TP/INR). Esta interferencia condujo a una falsa prolongación del TP y elevación de la INR. Si se observan anomalías inexplicables de los valores de TP/INR en pacientes que toman daptomicina, se debe considerar una posible interacción *in vitro* en la prueba de laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse mediante la toma de muestras para las pruebas de TP o INR en un momento en el que las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas (ver sección 4.4).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

Daptomicina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo.

## Lactancia

En un único estudio monográfico humano, se administró daptomicina por vía intravenosa diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche materna durante un período de 24 horas el día 27. La concentración más alta de daptomicina medida en la leche materna fue de 0,045 µg/ml, que es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que se adquiriera más experiencia, se debe interrumpir la lactancia cuando daptomicina se administre a mujeres lactantes.

## Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

En base a las reacciones adversas notificadas, se asume que daptomicina no produce ningún efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, 2.011 sujetos adultos recibieron daptomicina. Dentro de estos estudios, 1.221 personas recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de las cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 personas recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de las cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. En estudios pediátricos, 372 pacientes recibieron daptomicina, de los cuales 61 recibieron una dosis única y 311 recibieron una pauta terapéutica para IPPBc o BSA (dosis diarias de intervalo de 4 mg/kg a 12 mg/kg). Las reacciones adversas (es decir, consideradas por el investigador como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el medicamento) se notificaron a frecuencias similares para los tratamientos con daptomicina y el comparador.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (frecuencia definida como frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )) son:

Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, infección por *Candida*, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, pruebas de función hepática anormales (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP) elevadas), erupción, prurito, dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa (CPK) elevada en suero, reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia.

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

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento y durante el seguimiento con frecuencias correspondientes a muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3 Reacciones adversas de los estudios clínicos y de los informes posteriores a la comercialización**

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i>	Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, infección por <i>Candida</i>
	<i>Poco frecuentes:</i>	Funguemia
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i> **
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuentes:</i>	Anemia
	<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, eosinofilia, proporción normalizada internacional (INR) aumentada, leucocitosis
	<i>Raras:</i>	Tiempo de protrombina (TP) prolongado
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Reacciones de hipersensibilidad**, manifestadas en notificaciones espontáneas aisladas que incluyen, entre otras, angioedema, eosinofilia pulmonar, sensación de hinchazón 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	<i>Poco frecuentes:</i>	Apetito disminuido, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i>	Mareo, cefalea
	<i>Poco frecuentes:</i>	Parestesia, trastornos del gusto, temblor, irritación ocular
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Neuropatía periférica**
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i>	Taquicardia supraventricular, extrasístole
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i>	Hipertensión, hipotensión
	<i>Poco frecuentes:</i>	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Neumonía eosinofílica <sup>1</sup> **, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i>	Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia y hinchazón y distensión
	<i>Poco frecuentes:</i>	Dispepsia, glositis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i>	Pruebas de función hepática anormales <sup>2</sup> (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP) elevadas)
	<i>Raras:</i>	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i>	Erupción, prurito
	<i>Poco frecuentes:</i>	Urticaria
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**; erupción vesicoampollar con o sin afectación de la membrana mucosa (SSJ o NET)**

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i>	Dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa (CPK) <sup>2</sup> elevada en suero
	<i>Poco frecuentes:</i>	Miositis, mioglobina elevada, pérdida de fuerza muscular, dolor muscular, artralgia, lactatodeshidrogenasa (LDH) aumentada en suero, calambres musculares
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Rabdomiolisis <sup>3**</sup>
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i>	Alteración renal, incluida insuficiencia renal y fallo renal, creatinina aumentada en suero
	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Nefritis tubulointersticial (NTI)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes:</i>	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i>	Reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia
	<i>Poco frecuentes:</i>	Fatiga, dolor

\* Según los informes posteriores a la comercialización. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia que, por lo tanto, se categoriza como desconocida.

\*\* Ver sección 4.4.

<sup>1</sup> Aunque se desconoce la incidencia exacta de la neumonía eosinofílica relacionada con daptomicina, hasta la fecha la tasa de notificación de informes espontáneos es muy baja (< 1/10.000).

<sup>2</sup> En algunos casos de miopatía en los que se observó un aumento de la CPK y de los síntomas musculares, los pacientes también presentaron transaminasas elevadas. Es probable que estos aumentos de transaminasas estén relacionados con los efectos musculoesqueléticos. La mayoría de los aumentos de transaminasas fueron de toxicidad de grado 1-3 y remitieron al interrumpir el tratamiento.

<sup>3</sup> Cuando se dispuso de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50 % de los casos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal preexistente o en aquellos que recibían de forma concomitante medicamentos que se sabe que producen rabdomiolisis.

Los datos de seguridad para la administración de daptomicina mediante inyección intravenosa de 2 minutos derivan de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios adultos sanos. Según los resultados del estudio, ambos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa de 2 minutos y la perfusión intravenosa de 30 minutos, tuvieron un perfil de seguridad y tolerancia similar. No hubo diferencias relevantes en la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**

#### **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

Daptomicina es un lipopéptido cíclico natural que es activo únicamente contra las bacterias grampositivas.

El mecanismo de acción implica la unión (en presencia de iones de calcio) a las membranas bacterianas de células tanto en fase de crecimiento como estacionaria que produce despolarización y conduce a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN. Esto da lugar a la muerte de la célula bacteriana con una lisis celular insignificante.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Daptomicina muestra una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración contra microorganismos grampositivos *in vitro* y en modelos animales *in vivo*. En los modelos animales, las AUC/CMI (área bajo la curva/ concentración mínima inhibitoria) y las  $C_{max}/CMI$  (concentración máxima en el suero/concentración mínima inhibitoria) se corresponden con la eficacia y la predicción de muerte bacteriana *in vivo* en dosis únicas equivalentes a las dosis de 4 mg/kg y 6 mg/kg una vez al día en seres humanos adultos.

#### Mecanismos de resistencia

Se han encontrado cepas con una sensibilidad reducida a daptomicina, especialmente durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o después de la administración durante períodos prolongados. En particular, se han notificado casos de fracaso del tratamiento en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, incluidos los pacientes bacteriémicos, que se han relacionado con la selección de microorganismos con sensibilidad reducida o resistencia manifiesta a daptomicina durante el tratamiento.

El (los) mecanismo(s) de resistencia a daptomicina no se entiende(n) por completo.

#### Puntos de corte

El punto de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecido por el Comité Europeo de Pruebas de sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para estafilococos y estreptococos (excepto *S. pneumoniae*) es: sensible  $\leq 1$  mg/l y resistente  $> 1$  mg/l.

#### *Sensibilidad*

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para algunas especies seleccionadas y es conveniente tener información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. En caso de que sea necesario, se debe buscar asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

**Tabla 4 Especies comúnmente sensibles y microorganismos resistentes intrínsecamente a la daptomicina**

<b>Especies comúnmente sensibles</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Estafilococos coagulasa negativos
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subesp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos del grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<b>Microorganismos resistentes intrínsecamente</b>
Microorganismos gramnegativos

\* Se refiere a especies contra las que se considera que la actividad ha sido demostrada satisfactoriamente en estudios clínicos.

#### Eficacia clínica en adultos

En dos estudios clínicos en adultos para infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos, el 36 % de los pacientes tratados con daptomicina cumplieron los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El tipo más común de infección tratada fue la infección de heridas (38 % de los pacientes), mientras que el 21 % presentó abscesos grandes. Estas limitaciones en cuanto a la población de pacientes tratados se deben tener en cuenta a la hora de decidir usar daptomicina.

En un ensayo abierto, controlado y aleatorizado realizado en 235 pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (es decir, con al menos un hemocultivo positivo de *Staphylococcus aureus* antes de recibir la primera dosis), 19 de los 120 pacientes tratados con daptomicina cumplieron los criterios para la EID (Endocarditis infecciosa del lado derecho). De estos 19 pacientes, 11 estaban infectados con *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y 8 con *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina. La siguiente tabla muestra las tasas de éxito en los pacientes con EID.

**Tabla 5 Tasas de éxito en los pacientes con EID**

<b>Población</b>	<b>Daptomicina</b>	<b>Comparador</b>	<b>Diferencias en las tasas de éxito</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>IC del 95 %</b>
Población por IDT (intención de tratar)			
EID	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
Población PP (por protocolo)			
EID	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Se observó fracaso del tratamiento debido a infecciones persistentes o recurrentes de *Staphylococcus aureus* en 19/120 (15,8 %) de los pacientes tratados con daptomicina, 9/53 (16,7 %) de los pacientes tratados con vancomicina y 2/62 (3,2 %) de los pacientes tratados con una penicilina antiestafilocócica semisintética. Entre estos fracasos, seis pacientes tratados con daptomicina y un paciente tratado con vancomicina que estaban infectados con *Staphylococcus aureus* desarrollaron CMI crecientes de daptomicina durante o después del tratamiento (ver “Mecanismos de resistencia” más arriba). La mayoría de los pacientes en los que fracasó el tratamiento debido a una infección persistente o

recurrente de *Staphylococcus aureus* padecían una infección profunda y no habían sido sometidos a la intervención quirúrgica necesaria.

#### Eficacia clínica en pacientes pediátricos

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

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

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

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

**Tabla 6 Resumen del resultado clínico en la PDC definida por el patrocinador**

	Éxito Clínico en pacientes pediátricos con IPPBc		
	Daptomicina n/N (%)	Comparador n/N (%)	% diferencia
Intención de tratar	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Intención de tratar modificada	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Clínicamente evaluable	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Evaluable microbiológicamente (EM)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

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

**Tabla 7 Resumen de la respuesta terapéutica total por tipo de patógeno de referencia (población EM)**

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

<sup>a</sup> Sujetos que consiguieron éxito clínico (Respuesta Clínica de “Curación” o “Mejora”) y éxito microbiológico (respuesta frente a patógenos de “Erradicado” o “Erradicado Presuntamente”) son clasificados como éxito terapéutico total.

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

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

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

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

**Tabla 8 Resumen del resultado clínico definido por el evaluador que no conoce el tratamiento en la PDC**

	Éxito Clínico en pacientes pediátricos con BSA		
	Daptomicina n/N (%)	Comparador n/N (%)	% diferencia
Intención de tratar modificada (ITM)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Intención de tratar modificada microbiológicamente (ITMm)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Clínicamente evaluable (CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

**Tabla 9 Resultado microbiológico en la PDC para daptomicina y los brazos de tratamiento de la TDR para infecciones causadas por MRSA y MSSA (población ITMm).**

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La farmacocinética de daptomicina en voluntarios adultos sanos es generalmente lineal e independiente del tiempo a dosis de 4 a 12 mg/kg administradas como una dosis diaria única por perfusión intravenosa de 30 minutos durante un máximo de 14 días. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan a la tercera dosis diaria.

Daptomicina administrada como una inyección intravenosa de 2 minutos también mostró 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 después de la administración de daptomicina como una perfusión intravenosa de 30 minutos o como una inyección intravenosa de 2 minutos.

Los estudios en animales demostraron que daptomicina no se absorbe en cantidades significativas después de la administración oral.

### Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio de daptomicina en personas adultas sanas fue de aproximadamente 0,1 l/kg e independiente de la dosis. Los estudios de distribución tisular en ratas mostraron que daptomicina parece atravesar solo mínimamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración de dosis únicas y múltiples.

La daptomicina se une de forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas de manera independiente de la concentración. En voluntarios adultos sanos y pacientes adultos tratados con daptomicina, la unión a proteínas fue en promedio del 90 %, incluidos los pacientes con insuficiencia renal.

## Biotransformación

En estudios *in vitro*, daptomicina no se metabolizó por microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que daptomicina no inhibe o induce la actividad 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 medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Después de la perfusión de daptomicina marcada con <sup>14</sup>C en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada por el ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, determinado por la diferencia entre las concentraciones radiactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En un estudio independiente, no se observaron metabolitos en el plasma, y se detectaron en la orina cantidades menores de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado el lugar del metabolismo.

## Eliminación

Daptomicina se excreta principalmente por el riñón. La administración concomitante de probenecid y daptomicina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de daptomicina en seres humanos, lo que indica una secreción tubular de daptomicina mínima o nula.

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

En un estudio de balance de masas con material radiomarcado, se recuperó el 78 % de la dosis administrada en la orina según la radiactividad total, mientras que aproximadamente un 50 % de la dosis de daptomicina se recuperó inalterada en la orina. Alrededor del 5 % del radiomarcador administrado se excretó en las heces.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

Después de la administración de una única dosis intravenosa de 4 mg/kg de daptomicina durante un período de 30 minutos, el aclaramiento total medio de daptomicina fue aproximadamente un 35 % menor y el AUC<sub>0-∞</sub> media fue aproximadamente un 58 % mayor en personas de edad avanzada (≥ 75 años de edad) en comparación con las personas jóvenes sanas (de 18 a 30 años de edad). No hubo diferencias en la C<sub>max</sub>. Las diferencias observadas se deben, probablemente, a la reducción normal de la función renal observada en la población geriátrica.

No es necesario ajustar la dosis en función únicamente de la edad. Sin embargo, se debe evaluar la función renal y reducir la dosis si hay indicios de insuficiencia renal grave.

### *Niños y adolescentes (de 1 a 17 años)*

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

que recibieron una dosis única de 4-10 mg/kg. Los resultados de estos estudios muestran que las exposiciones (AUC) en pacientes pediátricos a todas las dosis, son generalmente más bajas que en adultos a dosis comparables.

#### *Pacientes pediátricos con IPPBc*

Se llevó a cabo un estudio en Fase 4 (DAP-PEDS-07-03) para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, incluido) con IPPBc causada por patógenos gram-positivos. En la Tabla 10 se resume la farmacocinética de daptomicina en los pacientes de este estudio. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición de daptomicina fue similar en los diferentes grupos de edad después de ajustar la dosis en función del peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis concuerdan con las obtenidas en el estudio IPPBc en adultos (tras 4 mg/kg una vez al día en adultos).

**Tabla 10 Media (desviación estándar) de la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con IPPBc en el Estudio DAP-PEDS-07-03**

Rango de edad	12-17 años (N=6)	7-11 años (N=2) <sup>a</sup>	2-6 años (N=7)	1 a <2 años (N=30) <sup>b</sup>
Dosis	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Tiempo de perfusión	30 minutos	30 minutos	60 minutos	60 minutos
AUC <sub>0-24 h</sub> (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C <sub>max</sub> (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
t <sub>1/2</sub> aparente (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/peso (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valores de los parámetros farmacocinéticos estimados mediante análisis no compartimental

<sup>a</sup>Valores individuales notificados, ya que en este grupo de edad solo dos pacientes proporcionaron muestras farmacocinéticas para poder realizar un análisis farmacocinético; AUC, t<sub>1/2</sub> aparente y CL/peso se determinaron solamente para uno de los dos pacientes

<sup>b</sup>Análisis farmacocinético realizado en un perfil farmacocinético agrupado con las concentraciones medias en los sujetos en cada fase del estudio

#### *Pacientes pediátricos con BSA*

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

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

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

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

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

#### *Obesidad*

En relación con las personas no obesas, la exposición sistémica a daptomicina medida mediante el AUC fue aproximadamente un 28 % más alta en personas moderadamente obesas (índice de masa corporal de 25-40 kg/m<sup>2</sup>) y un 42 % más alta en personas extremadamente obesas (índice de masa corporal de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, no se considera necesario ajustar la dosis en función únicamente de la obesidad.

#### *Sexo*

No se han observado diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo en la farmacocinética de daptomicina.

#### *Raza*

No se han observado diferencias clínicas significativas en los datos farmacocinéticos de daptomicina en sujetos de raza negra o japonesa con respecto a sujetos de raza blanca.

#### *Insuficiencia renal*

Después de la administración de una única dosis intravenosa de 4 mg/kg o 6 mg/kg de daptomicina durante un período de 30 minutos a sujetos adultos con diversos grados de insuficiencia renal, el aclaramiento (Cl) total de daptomicina disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó con la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina).

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

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

### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de daptomicina no está alterada en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de la clasificación Child-Pugh de insuficiencia hepática) en comparación con voluntarios sanos emparejados por sexo, edad y peso después de una sola dosis de 4 mg/kg. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la clasificación Child-Pugh).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración de daptomicina se relacionó con cambios musculoesqueléticos degenerativos/regenerativos de intensidad mínima a leve en ratas y perros. Los cambios musculoesqueléticos microscópicos fueron mínimos (aproximadamente un 0,05 % de miofibras afectadas) y a dosis más altas estuvieron acompañados de un aumento en la CPK. No se observó fibrosis ni rhabdomiolisis. Dependiendo de la duración del estudio, todos los efectos musculares, incluidos los cambios microscópicos, fueron totalmente reversibles dentro de los 1-3 meses siguientes al cese del tratamiento. No se observaron cambios funcionales o patológicos en la musculatura lisa o cardíaca.

La dosis mínima con efecto observado (DMEO) para la miopatía en ratas y perros se produjo a niveles de exposición correspondiente a un valor de 0,8 a 2,3 veces los niveles terapéuticos humanos a 6 mg/kg (perfusión intravenosa de 30 minutos) para pacientes con función renal normal. Como la farmacocinética (ver sección 5.2) es comparable, los márgenes de seguridad para ambos métodos de administración son muy similares.

Un estudio en perros demostró que la miopatía esquelética se reduce con una administración única diaria en comparación con una dosis fraccionada de la misma dosis diaria total, lo que indica que los efectos miopáticos en los animales se relacionaron principalmente con el intervalo entre las dosis.

Se observaron efectos sobre los nervios periféricos a dosis más altas que las relacionadas con los efectos musculoesqueléticos en ratas y perros adultos, y se relacionaron principalmente con la  $C_{max}$  plasmática. Los cambios en los nervios periféricos se caracterizaron por una degeneración axonal mínima o leve, y con frecuencia estuvieron acompañados de cambios funcionales. La reversión de los efectos microscópicos y funcionales se completó dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento. Los márgenes de seguridad para los efectos en los nervios periféricos en ratas y perros son de 8 y 6 veces, respectivamente, en base a la comparación de los valores de  $C_{max}$  a la dosis sin efecto observado (DSEO) con la  $C_{max}$  alcanzada al administrar dosis de perfusión intravenosa de 30 minutos de 6 mg/kg una vez al día en pacientes con una función renal normal.

Los hallazgos de los estudios *in vitro* y algunos estudios *in vivo* diseñados para investigar el mecanismo de miotoxicidad de daptomicina indican que la membrana plasmática de las células musculares de contracción espontánea diferenciada es la diana de la toxicidad. El componente específico de la superficie celular directamente involucrado no ha sido identificado. También se observó pérdida/daño mitocondrial; sin embargo, se desconoce el papel y la importancia de este hallazgo en la patología general. Este hallazgo no se asoció a ningún efecto sobre la contracción muscular.

Al contrario que los perros adultos, los perros jóvenes parecen ser más sensibles a las lesiones de los nervios periféricos en comparación con la miopatía esquelética. Los perros jóvenes desarrollaron lesiones nerviosas periféricas y espinales a dosis inferiores a las relacionadas con la toxicidad musculoesquelética.

En perros neonatos, daptomicina produjo signos clínicos marcados de espasmos, rigidez muscular en las extremidades y deficiencia en el uso de las extremidades, lo que dio lugar a una disminución del peso corporal y de la condición corporal general a dosis  $\geq 50$  mg/kg/día y requirió la interrupción temprana del tratamiento en estos grupos de dosis. A niveles de dosis más bajos (25 mg/kg/día), se observaron signos clínicos leves y reversibles de espasmos y una incidencia de rigidez muscular sin

ningún efecto sobre el peso corporal. No hubo correlación histopatológica en el tejido del sistema nervioso periférico y central, ni en los músculos esqueléticos, a ninguna dosis, por lo que se desconoce el mecanismo y la relevancia clínica de los signos clínicos adversos.

Las pruebas de toxicidad reproductiva no mostraron indicios de efectos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario o postnatal. Sin embargo, daptomicina puede atravesar la placenta en ratas embarazadas (ver sección 5.2). No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en roedores. Daptomicina no fue mutagénica ni clastogénica en una serie de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)  
Ácido cítrico (solubilizante/estabilizante)

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

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

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

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

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de 15 ml de vidrio transparente de tipo I de un solo uso con cierre de tapón de goma gris y tapa de aluminio.

Disponible en envases con 1 vial o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

### Daptomicina Hospira 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

*Daptomicina Hospira administrada como perfusión intravenosa de 30 o 60 minutos*

Reconstituya el producto liofilizado con 7 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para perfusión.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse de que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la perfusión intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. Transfiera la solución reconstituida a una bolsa de perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) (volumen típico de 50 ml).

10. La solución reconstituida y diluida puede entonces ser perfundida por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos como se indica en la sección 4.2.

Se ha demostrado que los siguientes medicamentos son compatibles con soluciones para perfusión de Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

*Daptomicina Hospira administrada como inyección intravenosa de 2 minutos (solo pacientes adultos)*

No use agua para reconstruir Daptomicina Hospira para inyección intravenosa. Daptomicina Hospira solo se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

Reconstituya el producto liofilizado con 7 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para inyección.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse de que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida por vía intravenosa durante 2 minutos como se indica en la sección 4.2.

Los viales de Daptomicina Hospira son para un solo uso.

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

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

#### Daptomicina Hospira 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

##### *Daptomicina Hospira administrada como perfusión intravenosa de 30 o 60 minutos*

Reconstituya el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para perfusión.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la perfusión intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. Transfiera la solución reconstituida a una bolsa de perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) (volumen típico de 50 ml).
10. La solución reconstituida y diluida puede entonces ser perfundida por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos como se indica en la sección 4.2.

Se ha demostrado que los siguientes medicamentos son compatibles con soluciones para perfusión de Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

##### *Daptomicina Hospira administrada como inyección intravenosa de 2 minutos (solo pacientes adultos)*

No use agua para reconstruir Daptomicina Hospira para inyección intravenosa. Daptomicina Hospira solo se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

Reconstituya el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para inyección.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida por vía intravenosa durante 2 minutos como se indica en la sección 4.2.

Los viales de Daptomicina Hospira son para un solo uso.

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1175/001  
EU/1/17/1175/002  
EU/1/17/1175/003  
EU/1/17/1175/004

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

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2017  
<Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

<Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes>

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA 1 VIAL**

**CAJA PARA 5 VIALES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daptomicina Hospira 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
daptomicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 350 mg de daptomicina.  
1 ml proporciona 50 mg de daptomicina después de la reconstitución con 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Hidróxido de sodio  
Ácido cítrico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable y para perfusión  
1 vial  
5 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Leer el prospecto para conocer la caducidad de la solución reconstituida

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Desechar de acuerdo con los requerimientos locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1175/001  
EU/1/17/1175/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Daptomicina Hospira 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
daptomicina  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

350 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA 1 VIAL**

**CAJA PARA 5 VIALES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daptomicina Hospira 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
daptomicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.  
1 ml proporciona 50 mg de daptomicina después de la reconstitución con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Hidróxido de sodio  
Ácido cítrico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable y para perfusión  
1 vial  
5 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Leer el prospecto para conocer la caducidad de la solución reconstituida

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Desechar de acuerdo con los requerimientos locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1175/003  
EU/1/17/1175/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Daptomicina Hospira 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
daptomicina  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

500 mg

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Daptomicina Hospira 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG daptomicina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Daptomicina Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daptomicina Hospira
3. Cómo usar Daptomicina Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daptomicina Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Daptomicina Hospira y para qué se utiliza

El principio activo de Daptomicina Hospira polvo para solución inyectable y para perfusión EFG es daptomicina. Daptomicina es un antibacteriano que puede detener el crecimiento de ciertas bacterias. Daptomicina Hospira se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (edades comprendidas entre 1 y 17 años) para tratar infecciones en la piel y de los tejidos bajo la piel. También se utiliza para tratar infecciones en la sangre cuando se asocian a una infección en la piel.

Daptomicina Hospira también se utiliza en adultos para tratar infecciones en los tejidos que recubren el interior del corazón (incluidas las válvulas cardíacas) producidas por un tipo de bacteria llamada *Staphylococcus aureus*. También se utiliza para tratar infecciones en la sangre causadas por el mismo tipo de bacteria cuando se asocian a una infección del corazón.

Dependiendo del tipo de infección(es) que sufra, su médico también puede recetarle otros antibacterianos mientras está recibiendo tratamiento con Daptomicina Hospira.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daptomicina Hospira

##### No use Daptomicina Hospira:

Si es alérgico a daptomicina, al hidróxido de sodio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si esto se aplica a usted, informe a su médico o enfermero. Si cree que puede ser alérgico, pídale consejo a su médico o enfermero.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Daptomicina Hospira:

- Si tiene o ha tenido problemas de riñón. Es posible que su médico necesite cambiar la dosis de Daptomicina Hospira (ver sección 3 de este prospecto).
- Ocasionalmente, los pacientes que reciben Daptomicina Hospira pueden desarrollar una mayor sensibilidad muscular, dolores musculares o debilidad muscular (para más información, ver

sección 4 de este prospecto). Si esto sucede informe a su médico. Su médico se encargará de que le hagan un análisis de sangre y le aconsejará si debe continuar o no con Daptomicina Hospira. Los síntomas suelen desaparecer a los pocos días de interrumpir el tratamiento con Daptomicina Hospira.

- Si alguna vez ha tenido, después de tomar daptomicina, una erupción grave en la piel o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca, o problemas graves en el riñón.
- Si tiene sobrepeso. Existe la posibilidad de que sus niveles sanguíneos de Daptomicina Hospira sean más altos que los encontrados en personas de peso medio, y que por lo tanto necesite una vigilancia estrecha en caso de que aparezcan efectos secundarios.

Si cualquiera de estos casos se aplica a usted, informe a su médico o enfermero antes de que le administren Daptomicina Hospira.

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas:**

- Se han observado reacciones alérgicas graves e intensas en pacientes tratados con casi todos los agentes antibacterianos, incluido daptomicina. Los síntomas pueden incluir respiración jadeante, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, cuello y garganta, erupciones cutáneas y habones urticariales o fiebre.
- Se han comunicado enfermedades graves en la piel con el uso de Daptomicina Hospira. Los síntomas que ocurren con estas enfermedades de la piel pueden incluir:
  - aparición de fiebre o empeoramiento de la misma,
  - manchas rojas en la piel elevadas o llenas de líquido, que pueden comenzar en las axilas o en áreas del pecho o de las ingles y que pueden extenderse sobre un área grande del cuerpo,
  - ampollas o llagas en la boca o en los genitales.
- Se han comunicado problemas graves en el riñón con el uso de Daptomicina Hospira. Los síntomas pueden incluir fiebre y erupción.
- Cualquier hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, pérdida de sensibilidad o dificultad de movimiento inusuales. Si esto sucede, informe a su médico, quién decidirá si debe continuar el tratamiento.
- Diarrea, especialmente si nota sangre o moco en las heces, o si la diarrea se vuelve grave o persistente.
- Fiebre de nueva aparición o empeoramiento de la misma, tos o dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de un deterioro de la función pulmonar raro pero grave llamado neumonía eosinofílica. Su médico comprobará el estado de sus pulmones y decidirá si debe continuar o no el tratamiento con Daptomicina Hospira.

Daptomicina puede interferir con las pruebas de laboratorio que miden la capacidad de coagulación de la sangre. Los resultados pueden indicar una coagulación de la sangre deficiente cuando, de hecho, no hay ningún problema. Por lo tanto, es importante que su médico tenga en cuenta que está recibiendo daptomicina. Informe a su médico que está recibiendo tratamiento con Daptomicina Hospira.

Su médico realizará análisis de sangre para vigilar la salud de sus músculos antes de comenzar el tratamiento con Daptomicina Hospira y con frecuencia durante el tratamiento.

**Niños y adolescentes**

Daptomicina no se debe administrar a niños menores de un año de edad, ya que los estudios en animales han indicado que este grupo de edad puede desarrollar efectos secundarios graves.

**Uso en pacientes de edad avanzada**

Las personas mayores de 65 años pueden recibir la misma dosis que otros adultos, siempre y cuando sus riñones funcionen bien.

### **Otros medicamentos y Daptomicina Hospira**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es particularmente importante que mencione los siguientes:

- Medicamentos llamados estatinas o fibratos (para reducir el colesterol) o ciclosporina (un medicamento utilizado después de un trasplante para prevenir el rechazo de órganos o para otras patologías, p. ej., artritis reumatoide o dermatitis atópica). Es posible que aumente el riesgo de efectos secundarios musculares en caso de que tome alguno de estos medicamentos (y otros que pueden afectar a los músculos) durante el tratamiento con daptomicina. Su médico puede decidir no administrarle Daptomicina Hospira o interrumpir el tratamiento con el otro medicamento durante un tiempo.
- Medicamentos contra el dolor llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de la COX-2 (p. ej., celecoxib). Estos podrían interferir con los efectos de daptomicina en el riñón.
- Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina), que son medicamentos que evitan la coagulación de la sangre. Puede ser necesario que su médico controle los tiempos de coagulación de la sangre.

### **Embarazo y lactancia**

Daptomicina no se suele administrar a mujeres embarazadas. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que le administren este medicamento.

No debe dar el pecho si está usando daptomicina, ya que puede pasar a la leche materna y podría afectar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Daptomicina no tiene efectos conocidos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Daptomicina Hospira contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar Daptomicina Hospira**

Daptomicina Hospira generalmente le será administrado por un médico o un enfermero.

### **Adultos (18 años de edad y mayores)**

La dosis dependerá de su peso y del tipo de infección que se esté tratando. La dosis habitual para adultos es de 4 mg por cada kilogramo (kg) de peso corporal una vez al día para tratar infecciones de la piel o 6 mg por cada kg de peso corporal una vez al día para tratar una infección cardíaca o una infección en la sangre relacionada con una infección en la piel o cardíaca. En pacientes adultos, esta dosis se administra directamente en el torrente sanguíneo (en una vena), ya sea como una perfusión que dura unos 30 minutos o como una inyección de aproximadamente 2 minutos. La misma dosis se recomienda en personas mayores de 65 años siempre y cuando sus riñones funcionen bien.

Si sus riñones no funcionan bien, puede recibir daptomicina con menos frecuencia, p. ej., una vez cada dos días. Si está recibiendo diálisis y su próxima dosis de daptomicina está prevista en un día de diálisis, daptomicina se le administrará después de la sesión de diálisis.

### **Niños y adolescentes (de 1 a 17 años de edad)**

Las dosis recomendadas en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) dependerán de la edad del paciente y del tipo de infección a tratar. Esta dosis se administra directamente a la circulación sanguínea (en una vena), como una perfusión que dura aproximadamente 30-60 minutos.

Un ciclo de tratamiento suele durar de 1 a 2 semanas para las infecciones de la piel. Su médico decidirá la duración del tratamiento para las infecciones de la sangre o del corazón y para las infecciones de la piel.

Al final del prospecto se proporcionan instrucciones detalladas de uso y manipulación.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación se describen los efectos adversos más graves:

**Efectos adversos graves con frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Se ha notificado una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave que incluye anafilaxia y angioedema) en algunos casos durante la administración de daptomicina. Esta reacción alérgica grave requiere atención médica inmediata. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas:
  - Dolor u opresión en el pecho
  - Erupción o habones
  - Hinchazón alrededor de la garganta
  - Pulso rápido o débil
  - Respiración jadeante
  - Fiebre
  - Escalofrío o temblores
  - Sofocos
  - Mareo
  - Desfallecimiento
  - Sabor metálico
- Informe a su médico inmediatamente si experimenta dolor muscular, dolor muscular a la palpación o debilidad muscular inexplicables. Los problemas musculares pueden ser graves, incluida la degradación muscular (rabdomiolisis), que puede dar lugar a daño renal.

Otros efectos adversos que se han comunicado con el uso de Daptomicina Hospira son:

- Una alteración pulmonar rara pero potencialmente grave denominada neumonía eosinofílica, mayoritariamente después de más de 2 semanas de tratamiento. Los síntomas pueden incluir dificultad respiratoria, aparición de tos o empeoramiento de la misma, o aparición de fiebre o empeoramiento de la misma.
- Enfermedades graves de la piel. Los síntomas pueden incluir:
  - aparición de fiebre o empeoramiento de la misma,
  - manchas rojas en la piel elevadas o llenas de líquido, que pueden comenzar en las axilas o en áreas del pecho o de las ingles y que pueden extenderse sobre un área grande del cuerpo,
  - ampollas o llagas en la boca o en los genitales.
- Un problema de riñón grave. Los síntomas pueden incluir fiebre y erupción.

Si padece estos síntomas, informe a su médico o enfermero inmediatamente. Su médico realizará pruebas adicionales para establecer un diagnóstico.

A continuación se describen los efectos adversos notificados con más frecuencia:

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Infecciones por hongos, como la candidiasis
- Infección del tracto urinario
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir
- Dolor de cabeza

- Fiebre, debilidad (astenia)
- Presión arterial alta o baja
- Estreñimiento, dolor abdominal
- Diarrea, malestar (náuseas) o sensación de estar enfermo (vómitos)
- Flatulencia
- Hinchazón abdominal o distensión abdominal
- Erupción cutánea o picor
- Dolor, picor o enrojecimiento en la zona de perfusión
- Dolor en brazos o piernas
- Análisis de sangre que muestran niveles altos de enzimas hepáticas o creatinfosfoquinasa (CPK)

A continuación, se describen otros efectos adversos que pueden producirse después del tratamiento con daptomicina:

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Trastornos sanguíneos (p. ej., aumento del número de pequeños componentes de la sangre llamados plaquetas, que pueden aumentar la tendencia de la sangre a coagular, o niveles altos de ciertos tipos de glóbulos blancos)
- Apetito disminuido
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o pies, alteración del gusto
- Temblor
- Cambios en el ritmo cardíaco, sofocos
- Indigestión (dispepsia), inflamación de la lengua
- Erupción de la piel con picor
- Dolor, calambres o debilidad muscular, inflamación de los músculos (miositis), dolor en las articulaciones
- Problemas de riñón
- Inflamación e irritación de la vagina
- Dolor o debilidad generalizados, cansancio (fatiga)
- Análisis de sangre que muestran niveles aumentados de azúcar en la sangre, creatinina sérica, mioglobina o lactatodeshidrogenasa (LDH), aumento del tiempo de coagulación sanguínea o desequilibrio de sales
- Picor de ojos

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Color amarillento de la piel y los ojos
- Aumento del tiempo de protrombina

**No conocida:** la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Colitis asociada con antibacterianos, incluida la colitis pseudomembranosa (diarrea grave o persistente que contiene sangre y/o moco, relacionada con dolor abdominal o fiebre), moratones con mayor facilidad, sangrado de encías o hemorragias nasales.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#) Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Daptomicina Hospira**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Daptomicina Hospira

- El principio activo es daptomicina. Cada vial de polvo contiene 350 mg de daptomicina.
- Los otros componentes son el hidróxido de sodio y el ácido cítrico.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Daptomicina Hospira polvo para solución inyectable y para perfusión EFG se suministra en un vial de vidrio como una torta o polvo liofilizado de color amarillo claro a marrón claro. Se mezcla con un disolvente para formar un líquido antes de ser administrado.

Daptomicina Hospira está disponible en envases de 1 vial o 5 viales.

### Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 251 4000

### България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: + 359 2 970 4333

### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

### Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

### Malta

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21419070/1/2

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 20 11 00

### Nederland

Pfizer bv  
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

### Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: + 47 67 52 61 00

### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

### Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: + 30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: + 1800 633 363 (toll free)  
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: + 39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

## **Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario**

Importante: Consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto antes de prescribir.

### Instrucciones de uso y manipulación

350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

En adultos, daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos. A diferencia de los adultos, daptomicina no se debe administrar a pacientes pediátricos como una inyección durante 2 minutos. Los pacientes pediátricos de 7 a 17 años deben recibir daptomicina por perfusión durante 30 minutos. A los pacientes pediátricos menores de 7 años que reciben dosis de 9-12 mg/kg, se les debe administrar daptomicina por perfusión durante 60 minutos. La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal como se detalla a continuación.

### **Daptomicina Hospira administrada como perfusión intravenosa de 30 o 60 minutos**

Reconstituya el medicamento liofilizado con 7 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para perfusión.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones:

Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la perfusión intravenosa.

8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. Transfiera la solución reconstituida a una bolsa de perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) (volumen típico de 50 ml).
10. La solución reconstituida y diluida puede entonces ser perfundida por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos.

Daptomicina Hospira no es física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Se ha demostrado que los siguientes medicamentos son compatibles con soluciones para perfusión de Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

El tiempo combinado de almacenamiento (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsa para perfusión) a 25 °C no debe exceder de 12 horas (o 24 horas en nevera).

La estabilidad de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25 °C o 24 horas si se almacena en nevera a 2 °C–8 °C.

### **Daptomicina Hospira administrada como inyección intravenosa de 2 minutos (solo para pacientes adultos)**

No use agua para reconstruir Daptomicina Hospira para inyección intravenosa. Daptomicina Hospira solo se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

Reconstituya el producto liofilizado con 7 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para inyección.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la

aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.

7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida por vía intravenosa durante 2 minutos.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial durante 12 horas a 25 °C y hasta 48 horas en nevera (2 °C–8 °C).

Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso es responsabilidad del usuario y no debería ser superior a 24 horas a 2 °C–8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados más arriba.

Los viales de Daptomicina Hospira son para un solo uso. Debe desecharse cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

## Prospecto: información para el paciente

### Daptomicina Hospira 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG daptomicina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Daptomicina Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daptomicina Hospira
3. Cómo usar Daptomicina Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daptomicina Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Daptomicina Hospira y para qué se utiliza

El principio activo de Daptomicina Hospira polvo para solución inyectable y para perfusión EFG es daptomicina. Daptomicina es un antibacteriano que puede detener el crecimiento de ciertas bacterias. Daptomicina Hospira se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (edades comprendidas entre 1 y 17 años) para tratar infecciones en la piel y de los tejidos bajo la piel. También se utiliza para tratar infecciones en la sangre cuando se asocian a una infección en la piel.

Daptomicina Hospira también se utiliza en adultos para tratar infecciones en los tejidos que recubren el interior del corazón (incluidas las válvulas cardíacas) producidas por un tipo de bacteria llamada *Staphylococcus aureus*. También se utiliza para tratar infecciones en la sangre causadas por el mismo tipo de bacteria cuando se asocian a una infección del corazón.

Dependiendo del tipo de infección(es) que sufra, su médico también puede recetarle otros antibacterianos mientras está recibiendo tratamiento con Daptomicina Hospira.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daptomicina Hospira

##### No se le debe administrar Daptomicina Hospira

Si es alérgico a daptomicina, al hidróxido de sodio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si esto se aplica a usted, informe a su médico o enfermero. Si cree que puede ser alérgico, pídale consejo a su médico o enfermero.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Daptomicina Hospira:

- Si tiene o ha tenido problemas de riñón. Es posible que su médico necesite cambiar la dosis de Daptomicina Hospira (ver sección 3 de este prospecto).
- Ocasionalmente, los pacientes que reciben daptomicina pueden desarrollar una mayor sensibilidad muscular, dolores musculares o debilidad muscular (para más información, ver sección 4 de este prospecto). Si esto sucede informe a su médico. Su médico se encargará de que le hagan un análisis de sangre y le aconsejará si debe continuar o no con Daptomicina Hospira.

Los síntomas suelen desaparecer a los pocos días de interrumpir el tratamiento con Daptomicina Hospira.

- Si alguna vez ha tenido, después de tomar daptomicina, una erupción grave en la piel o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca, o problemas graves en el riñón.
- Si tiene sobrepeso. Existe la posibilidad de que sus niveles sanguíneos de daptomicina sean más altos que los encontrados en personas de peso medio, y que por lo tanto necesite una vigilancia estrecha en caso de que aparezcan efectos secundarios.

Si cualquiera de estos casos se aplica a usted, informe a su médico o enfermero antes de que le administren Daptomicina Hospira.

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas:**

- Se han observado reacciones alérgicas graves e intensas en pacientes tratados con casi todos los agentes antibacterianos, incluido daptomicina. Los síntomas pueden incluir respiración jadeante, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, cuello y garganta, erupciones cutáneas y habones urticariales o fiebre.
- Se han comunicado enfermedades graves en la piel con el uso de Daptomicina Hospira. Los síntomas que ocurren con estas enfermedades de la piel pueden incluir:
  - aparición de fiebre o empeoramiento de la misma,
  - manchas rojas en la piel elevadas o llenas de líquido, que pueden comenzar en las axilas o en áreas del pecho o de las ingles y que pueden extenderse sobre un área grande del cuerpo,
  - ampollas o llagas en la boca o en los genitales.
- Se han comunicado problemas graves en el riñón con el uso de Daptomicina Hospira. Los síntomas pueden incluir fiebre y erupción.
- Cualquier hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, pérdida de sensibilidad o dificultad de movimiento inusuales. Si esto sucede, informe a su médico, quién decidirá si debe continuar el tratamiento.
- Diarrea, especialmente si nota sangre o moco en las heces, o si la diarrea se vuelve grave o persistente.
- Fiebre de nueva aparición o empeoramiento de la misma, tos o dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de un deterioro de la función pulmonar raro pero grave llamado neumonía eosinofílica. Su médico comprobará el estado de sus pulmones y decidirá si debe continuar o no el tratamiento con Daptomicina Hospira.

Daptomicina puede interferir con las pruebas de laboratorio que miden la capacidad de coagulación de la sangre. Los resultados pueden indicar una coagulación de la sangre deficiente cuando, de hecho, no hay ningún problema. Por lo tanto, es importante que su médico tenga en cuenta que está recibiendo daptomicina. Informe a su médico que está recibiendo tratamiento con Daptomicina Hospira.

Su médico realizará análisis de sangre para vigilar la salud de sus músculos antes de comenzar el tratamiento con Daptomicina Hospira y con frecuencia durante el tratamiento.

**Niños y adolescentes**

Daptomicina no se debe administrar a niños menores de un año de edad, ya que los estudios en animales han indicado que este grupo de edad puede desarrollar efectos secundarios graves.

**Uso en pacientes de edad avanzada**

Las personas mayores de 65 años pueden recibir la misma dosis que otros adultos, siempre y cuando sus riñones funcionen bien.

**Otros medicamentos y Daptomicina Hospira**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es particularmente importante que mencione los siguientes:

- Medicamentos llamados estatinas o fibratos (para reducir el colesterol) o ciclosporina (un medicamento utilizado después de un trasplante para prevenir el rechazo de órganos o para otras patologías, p. ej., artritis reumatoide o dermatitis atópica). Es posible que aumente el riesgo de efectos secundarios musculares en caso de que tome alguno de estos medicamentos (y otros que pueden afectar a los músculos) durante el tratamiento con daptomicina. Su médico puede decidir no administrarle Daptomicina Hospira o interrumpir el tratamiento con el otro medicamento durante un tiempo.
- Medicamentos contra el dolor llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de la COX-2 (p. ej., celecoxib). Estos podrían interferir con los efectos de daptomicina en el riñón.
- Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina), que son medicamentos que evitan la coagulación de la sangre. Puede ser necesario que su médico controle los tiempos de coagulación de la sangre.

### **Embarazo y lactancia**

Daptomicina no se suele administrar a mujeres embarazadas. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que le administren este medicamento.

No debe dar el pecho si está usando daptomicina, ya que puede pasar a la leche materna y podría afectar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Daptomicina no tiene efectos conocidos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### **Daptomicina Hospira contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar Daptomicina Hospira**

Daptomicina Hospira generalmente le será administrado por un médico o un enfermero.

### **Adultos (18 años de edad y mayores)**

La dosis dependerá de su peso y del tipo de infección que se esté tratando. La dosis habitual para adultos es de 4 mg por cada kilogramo (kg) de peso corporal una vez al día para tratar infecciones de la piel o 6 mg por cada kg de peso corporal una vez al día para tratar una infección cardíaca o una infección en la sangre relacionada con una infección en la piel o cardíaca. En pacientes adultos, esta dosis se administra directamente en el torrente sanguíneo (en una vena), ya sea como una perfusión que dura unos 30 minutos o como una inyección de aproximadamente 2 minutos. La misma dosis se recomienda en personas mayores de 65 años siempre y cuando sus riñones funcionen bien.

Si sus riñones no funcionan bien, puede recibir daptomicina con menos frecuencia, p. ej., una vez cada dos días. Si está recibiendo diálisis y su próxima dosis de daptomicina está prevista en un día de diálisis, daptomicina se le administrará después de la sesión de diálisis.

### **Niños y adolescentes (de 1 a 17 años de edad)**

Las dosis recomendadas en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) dependerán de la edad del paciente y del tipo de infección a tratar. Esta dosis se administra directamente a la circulación sanguínea (en una vena), como una perfusión que dura aproximadamente 30-60 minutos.

Un ciclo de tratamiento suele durar de 1 a 2 semanas para las infecciones de la piel. Su médico decidirá la duración del tratamiento para las infecciones de la sangre o del corazón y para las infecciones de la piel.

Al final del prospecto se proporcionan instrucciones detalladas de uso y manipulación.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación, se describen los efectos adversos más graves:

**Efectos adversos graves con frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Se ha notificado una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave que incluye anafilaxia y angioedema) en algunos casos durante la administración de daptomicina. Esta reacción alérgica grave requiere atención médica inmediata. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas:
  - Dolor u opresión en el pecho
  - Erupción o habones
  - Hinchazón alrededor de la garganta
  - Pulso rápido o débil
  - Respiración jadeante
  - Fiebre
  - Escalofrío o temblores
  - Sofocos
  - Mareo
  - Desfallecimiento
  - Sabor metálico
- Informe a su médico inmediatamente si experimenta dolor muscular, dolor muscular a la palpación o debilidad muscular inexplicables. Los problemas musculares pueden ser graves, incluida la degradación muscular (rabdomiolisis), que puede dar lugar a daño renal.

Otros efectos adversos que se han comunicado con el uso de Daptomicina Hospira son:

- Una alteración pulmonar rara pero potencialmente grave denominada neumonía eosinofílica, mayoritariamente después de más de 2 semanas de tratamiento. Los síntomas pueden incluir dificultad respiratoria, tos de nueva aparición o empeoramiento de la misma, o fiebre de nueva aparición o empeoramiento de la misma.
- Enfermedades graves de la piel. Los síntomas pueden incluir:
  - aparición de fiebre o empeoramiento de la misma,
  - manchas rojas en la piel elevadas o llenas de líquido, que pueden comenzar en las axilas o en áreas del pecho o de las ingles y que pueden extenderse sobre un área grande del cuerpo,
  - ampollas o llagas en la boca o en los genitales.
- Un problema de riñón grave. Los síntomas pueden incluir fiebre y erupción.

Si padece estos síntomas, informe a su médico o enfermero inmediatamente. Su médico realizará pruebas adicionales para establecer un diagnóstico.

A continuación, se describen los efectos adversos notificados con más frecuencia

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infecciones por hongos, como la candidiasis
- Infección del tracto urinario
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Fiebre, debilidad (astenia)
- Presión arterial alta o baja
- Estreñimiento, dolor abdominal
- Diarrea, sensación de malestar (náuseas) o de estar enfermo (vómitos)
- Flatulencia
- Hinchazón abdominal o distensión abdominal
- Erupción cutánea o picor

- Dolor, picor o enrojecimiento en la zona de perfusión
- Dolor en brazos o piernas
- Análisis de sangre que muestran niveles altos de enzimas hepáticas o creatinfosfoquinasa (CPK)

A continuación, se describen otros efectos adversos que pueden producirse después del tratamiento con daptomicina:

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Trastornos sanguíneos (p. ej., aumento del número de pequeños componentes de la sangre llamados plaquetas, que pueden aumentar la tendencia de la sangre a coagular, o niveles altos de ciertos tipos de glóbulos blancos)
- Apetito disminuido
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o pies, alteración del gusto
- Temblor
- Cambios en el ritmo cardíaco, sofocos
- Indigestión (dispepsia), inflamación de la lengua
- Erupción de la piel con picor
- Dolor, calambres o debilidad muscular, inflamación de los músculos (miositis), dolor en las articulaciones
- Problemas de riñón
- Inflamación e irritación de la vagina
- Dolor o debilidad generalizados, cansancio (fatiga)
- Análisis de sangre que muestran niveles aumentados de azúcar en la sangre, creatinina sérica, mioglobina o lactatodeshidrogenasa (LDH), aumento del tiempo de coagulación sanguínea o desequilibrio de sales
- Picor de ojos.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Color amarillento de la piel y los ojos
- Aumento del tiempo de protrombina

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Colitis asociada con antibacterianos, incluida la colitis pseudomembranosa (diarrea grave o persistente que contiene sangre y/o moco, relacionada con dolor abdominal o fiebre), moratones con mayor facilidad, sangrado de encías o hemorragias nasales.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#) Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Daptomicina Hospira**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Daptomicina Hospira**

- El principio activo es daptomicina. Cada vial de polvo contiene 500 mg de daptomicina.
- Los otros componentes son el hidróxido de sodio y el ácido cítrico.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Daptomicina Hospira polvo para solución inyectable y para perfusión EFG se suministra en un vial de vidrio como una torta o polvo liofilizado de color amarillo claro a marrón claro. Se mezcla con un disolvente para formar un líquido antes de ser administrado.

Daptomicina Hospira está disponible en envases de 1 vial o 5 viales.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **Responsable de la fabricación**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België/Belgique/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 251 4000

### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: + 359 2 970 4333

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21419070/1/2

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 20 11 00

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

### **Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel:+ 49 (0)30 550055-51000

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: + 30 210 6785800

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

### **España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario**

Importante: Consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto antes de prescribir.

### Instrucciones de uso y manipulación

500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

En adultos, daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos, o como una inyección durante 2 minutos. A diferencia de los adultos, daptomicina no se debe administrar a pacientes pediátricos como una inyección durante 2 minutos. Los pacientes pediátricos de 7 a 17 años deben recibir daptomicina por perfusión durante 30 minutos. A los pacientes pediátricos menores de 7 años que reciben dosis de 9-12 mg/kg, se les debe administrar daptomicina por perfusión durante 60 minutos. La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal como se detalla a continuación.

### **Daptomicina Hospira administrada como perfusión intravenosa de 30 o 60 minutos**

Reconstituya el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para perfusión.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones:

Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.
7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la perfusión intravenosa.

8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. Transfiera la solución reconstituida a una bolsa de perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) (volumen típico de 50 ml).
10. La solución reconstituida y diluida puede entonces ser perfundida por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos.

Daptomicina Hospira no es física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Se ha demostrado que los siguientes medicamentos son compatibles con soluciones para perfusión de Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

El tiempo combinado de almacenamiento (solución reconstituida en vial y solución diluida en bolsa de perfusión) a 25 °C no debe exceder de 12 horas (o 24 horas en nevera).

La estabilidad de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25 °C o 24 horas si se almacena en nevera a 2 °C–8 °C.

### **Daptomicina Hospira administrada como inyección intravenosa de 2 minutos (solo para pacientes adultos)**

No use agua para reconstruir Daptomicina Hospira para inyección intravenosa. Daptomicina Hospira solo se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

Reconstituya el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración de Daptomicina Hospira de 50 mg/ml para inyección.

El producto completamente reconstituido es transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Hospira para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Utilice una técnica aséptica para reconstituir la Daptomicina Hospira liofilizada.

Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o las sacudidas del vial durante o después de la reconstitución.

1. Retire la cápsula de cierre de tipo flip-off de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un hisopo de alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque (haga lo mismo con el vial de solución de cloruro de sodio, si procede). Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie. Extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con una jeringa utilizando una aguja de transferencia estéril de calibre 21G o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, y luego inyecte LENTAMENTE en el vial a través del centro del tapón de goma directamente sobre el medicamento.
2. Suelte el émbolo de la jeringa y deje que el émbolo de la jeringa iguale la presión antes de extraer la jeringa del vial.
3. Sostenga el vial por el cuello del vial, incline el vial y haga girar el contenido del vial hasta que el medicamento esté completamente reconstituido.
4. Compruebe cuidadosamente la solución reconstituida para asegurarse que el producto está disuelto e inspeccione visualmente la ausencia de partículas antes de su uso. El color de las soluciones reconstituidas de Daptomicina Hospira oscila entre el amarillo claro y el marrón claro.
5. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21G o de menor diámetro.
6. Invierta el vial para permitir que la solución caiga hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el fondo de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la

aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para extraer toda la solución del vial invertido.

7. Sustituya la aguja por una aguja nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida por vía intravenosa durante 2 minutos.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial durante 12 horas a 25 °C y hasta 48 horas en nevera (2 °C–8 °C).

Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso es responsabilidad del usuario y no debería ser superior a 24 horas a 2 °C–8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados más arriba.

Los viales de Daptomicina Hospira son para un solo uso. Debe desecharse cualquier parte no utilizada que quede en el vial.