

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daptomicina Xellia 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.
Daptomicina Xellia 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Daptomicina Xellia 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene 350 mg de daptomicina.

Un ml proporciona 50 mg de daptomicina tras la reconstitución con 7 ml de una solución con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).

Daptomicina Xellia 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.

Un ml proporciona 50 mg de daptomicina tras la reconstitución con 10 ml de una solución con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 350 mg contiene aproximadamente 3,2 mg de sodio.
Cada vial de 500 mg contiene aproximadamente 4,6 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Daptomicina Xellia 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 piel y partes blandas (IPPBc).
- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el

asesoramiento de un experto. Ver secciones 4.4 y 5.1.

- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). En adultos, el uso en bacteriemia debe asociarse con EID o con IPPBc, mientras que en los pacientes pediátricos, el uso en bacteriemia debe asociarse con IPPBc.

Daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente (ver sección 5.1). En el caso de infecciones mixtas en las que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, daptomicina debe administrarse simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados.

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

4.2. Posología y forma de administración

Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina al menos durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina en inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver secciones 4.8 y 5.2).

Posología

Adultos

- IPPBc sin BSA concurrente: 4 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección (ver sección 5.1).
- IPPBc con BSA concurrente: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente.
- EID conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

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

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

Insuficiencia renal

Daptomicina se elimina principalmente a través del riñón.

Debido a la experiencia clínica limitada (ver tabla y notas al pie a continuación), daptomicina debe utilizarse 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 al posible riesgo. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatina fosfoquinasa (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.

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

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Recomendación de dosis	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 con 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 ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones 4.4 y 5.2).
 (2) El mismo ajuste de dosis, que está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes adultos en hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Siempre que sea posible, daptomicina debe administrarse tras haber completado la diálisis en los días de diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh; ver sección 5.2). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de daptomicina a estos pacientes debe realizarse con cautela.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver arriba y sección 4.4).

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

Las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos basadas en la edad y la indicación se muestran a continuación.

Grupo de 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 mediante perfusión durante 30 minutos	Durante un máximo de 14 días	7 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante 30 minutos	(1)
7 a 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante		9 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante	

	30 minutos		30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante 60 minutos	
1 a <2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas mediante perfusión durante 60 minutos	

IPPBc = infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por *S. aureus*;
 (1) La duración mínima de daptomicina para BSA pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Puede ser necesaria una duración de daptomicina superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. En el estudio para BSA pediátrica, la duración media de daptomicina IV fue de 12 días, con un intervalo de 1 a 44 días. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

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

Los niveles de creatina fosfoquinasa (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).

No se debe administrar daptomicina a pacientes pediátricos de menos de un año de edad debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos (ver sección 5.3).

Forma de administración

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

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, daptomicina se administra en perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos (ver sección 6.6). En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 6 años, daptomicina se administra en perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos (ver sección 6.6).

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Si tras el inicio del tratamiento con daptomicina se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, se debe considerar la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s).

Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con daptomicina. Si se produce una reacción alérgica a daptomicina, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Neumonía

Ha quedado demostrado en los ensayos 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 en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes adultos (ver “Eficacia clínica en adultos” en la sección 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de daptomicina en niños y adolescentes menores de 18 años con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*.

No se ha demostrado la eficacia de daptomicina en pacientes con infecciones en válvulas protésicas o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*.

Infecciones profundas establecidas

Los pacientes con infecciones profundas establecidas se deben someter sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p. ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula).

Infecciones enterocócicas

No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de daptomicina en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina (ver sección 5.1).

Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con daptomicina (ver sección 4.8). Si se confirma o sospecha la DACD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Daptomicina Xellia e instaurar una terapia adecuada según esté indicado clínicamente.

Interacciones fármaco/ensayos de laboratorio

Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de tromboplastina recombinante (ver sección 4.5).

Creatinfosfoquinasa y miopatía

Durante la terapia con daptomicina se han observado incrementos de los niveles de creatinfosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobulinemia y rabdomiólisis (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.3). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con daptomicina (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda lo siguiente:

- Debe medirse la CPK en el plasma al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia.
- La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos cada 2-3 días las dos primeras semanas de tratamiento, por ejemplo) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min, ver sección 4.2), incluyendo aquellos en hemodiálisis o DPCA, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con la miopatía (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- En pacientes con niveles iniciales de CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana.
- No se debe administrar daptomicina a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con la miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo.
- Los pacientes se deben monitorizar regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía.
- Se deben monitorizar los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, dolor a la palpación, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Daptomicina Xellia si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor que 5 veces el límite superior normal.

Neuropatía periférica

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Daptomicina Xellia se deben monitorizar y se debe considerar la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones 4.8 y 5.3).

Población pediátrica

Los niños menores de un año no deben recibir Daptomicina Xellia debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular, y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos (ver sección 5.3).

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que recibían daptomicina (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos notificados asociados con daptomicina, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizativa. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con daptomicina y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con ella y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica tras la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo daptomicina deben someterse a una pronta evaluación médica, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p. ej., infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con daptomicina e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario.

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 han notificado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento con daptomicina. La insuficiencia renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba).

Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de daptomicina en pacientes adultos cuyo aclaramiento de la creatinina sea <30 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Solo debe usarse daptomicina en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera al riesgo potencial.

Se recomienda precaución cuando se administre daptomicina a pacientes que padezcan ya algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina <80 ml/min) antes del inicio de la terapia con daptomicina. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal (ver sección 5.2).

Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver sección 4.5).

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

Obesidad

En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) >40 kg/m² pero con un aclaramiento de la creatinina >70 ml/min, el AUC_{0-∞} (área bajo la curva) de daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay pruebas de que sea necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

Sodio

Cada vial de 350 mg de este medicamento contiene aproximadamente 3,2 mg de sodio.

Cada vial de 500 mg de este medicamento contiene aproximadamente 4,6 mg de sodio.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y la tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos utilizando una dosis de daptomicina de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y la tobramicina con una dosis autorizada de daptomicina. Se recomienda precaución cuando se administra daptomicina conjuntamente con tobramicina.

La experiencia con la administración concomitante de daptomicina y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de daptomicina con anticoagulantes distintos de la warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben daptomicina y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con daptomicina.

Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rhabdomiólisis, en pacientes adultos que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que daptomicina. Siempre que sea posible, se recomienda interrumpir la administración de otros medicamentos asociados a la miopatía durante el tratamiento con daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben medirse más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.3.

Daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (p. ej., AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal.

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del TP y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP/INR en pacientes que usan daptomicina, se debe pensar en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o del INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Daptomicina Xellia no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos.

Lactancia

En un estudio de un único caso en humanos, 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 de la paciente durante un período de 24 horas el día 27. La concentración más elevada de daptomicina medida en la leche fue de 0,045 µg/ml, que es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga mayor experiencia, debe interrumpirse la lactancia cuando se administre daptomicina a madres lactantes.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que daptomicina produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)) son: infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa alcalina [ALP]), erupción, prurito, dolor en una extremidad, creatinofosfoquinasa elevada en suero (CPK), reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia.

Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, 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 rabdomiólisis.

Tabla de reacciones adversas

Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i> <i>No conocida*:</i>	Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis Fungemia Diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i> **
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i> <i>Rara:</i> <i>No conocida*:</i>	Anemia Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR), leucocitosis Tiempo de protrombina (TP) prolongado Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>No conocida*:</i>	Hipersensibilidad**, notificaciones espontáneas aisladas con síntomas que incluyen, entre otros, angioedema, eosinofilia pulmonar, sensación de tumefacción orofaríngea, reacción anafiláctica**, reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, sibilancias, pirexia, escalofrío, rubefacción, vértigo, síncope y sabor metálico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Poco frecuente:</i>	Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuente:</i>	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i> <i>No conocida*:</i>	Mareos, cefalea Parestesia, trastornos del gusto, temblor, irritación ocular Neuropatía periférica**
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuente:</i>	Vértigo
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuente:</i>	Taquicardia supraventricular, extrasístole
Trastornos vasculares	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i>	Hipertensión, hipotensión Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>No conocida*:</i>	Neumonía eosinofílica ¹ **, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i>	Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión Dispepsia, glositis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuente:</i> <i>Rara:</i>	Niveles anormales de la función hepática ² (aumento de la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa alcalina [ALP]) Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i>	Erupción, prurito Urticaria

	<i>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)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuente:</i>	Dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa elevada en suero (CPK) ²
	<i>Poco frecuente:</i>	Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, lactato deshidrogenasa aumentada en suero (LDH), calambres musculares
	<i>No conocida*</i> :	Rabdomiólisis ³ **
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuente:</i>	Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, creatinina aumentada en suero
	<i>No conocida*</i> :	Nefritis tubulointersticial (NTI)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuente:</i>	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuente:</i>	Reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia
	<i>Poco frecuente:</i>	Fatiga, dolor

* Basado en los informes poscomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia, por lo que ésta se define como frecuencia no conocida.

** Ver sección 4.4.

¹ Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja (<1/10.000 pacientes).

² En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran posiblemente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad de grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

³ En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiólisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiólisis.

Los datos de seguridad de la administración de daptomicina en inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios adultos sanos. Con base en los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias gram-positivas.

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

Relación farmacocinética-farmacodinamia (PK/PD)

En modelos animales *in vitro* e *in vivo*, daptomicina muestra una actividad bactericida rápida contra los organismos gram-positivos dependiente de la concentración. En modelos animales, los valores de AUC/CMI (área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria) y C_{max}/CMI (concentración máxima en el suero/concentración mínima inhibitoria) se corresponden con los resultados de eficacia y previsión de muerte bacteriana *in vivo* para dosis únicas equivalentes a dosis de 4 mg/kg y 6 mg/kg una vez al día en humanos adultos.

Mecanismos de resistencia

Se han detectado cepas con una sensibilidad disminuida a daptomicina especialmente durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante largos períodos de tiempo. En particular, existen notificaciones de fracasos terapéuticos en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, incluyendo pacientes bacteriémicos, que se asocian con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina durante el tratamiento con la misma.

El(los) mecanismo(s) de resistencia a daptomicina no es(son) del todo conocido(s).

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para los estafilococos y los estreptococos (excepto *S. pneumoniae*) son: sensible ≤ 1 mg/l y resistente >1 mg/l.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo para algunas especies seleccionadas y es deseable obtener información local acerca de la resistencia, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea dudosa.

Especies comúnmente sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Estafilococos coagulasa -negativos
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subesp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos del grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>

<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organismos con resistencia intrínseca
Organismos gram-negativos

* Se refiere a especies contra las cuales se considera que la actividad ha sido demostrada satisfactoriamente en los ensayos clínicos.

Eficacia clínica en adultos

En dos ensayos clínicos para infecciones complicadas de piel y partes blandas en adultos, el 36% de los pacientes tratados con daptomicina cumplió los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El tipo de infección tratado más comúnmente fue la infección asociada a una herida (en el 38% de los pacientes), mientras que el 21% sufría grandes abscesos. Estas limitaciones en cuanto a la población de pacientes tratados deben ser tomadas en cuenta a la hora de decidir usar daptomicina.

En un ensayo abierto, controlado y aleatorizado en 235 pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (es decir, al menos un cultivo de sangre de *Staphylococcus aureus* positivo antes de recibir la primera dosis), 19 de 120 pacientes tratados con daptomicina cumplieron el criterio para endocarditis infecciosa del lado derecho (EID). De los 19 pacientes, 11 estaban infectados con *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, y 8 con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En la tabla siguiente se muestra la tasa de éxito en pacientes con EID.

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

Se notificó fracaso terapéutico debido a infecciones por *Staphylococcus aureus* persistentes o recidivantes en 19/120 (15,8%) pacientes tratados con daptomicina, 9/53 (16,7%) pacientes tratados con vancomicina y 2/62 (3,2%) pacientes tratados con penicilina semisintética antiestafilocócica. Entre estos fracasos terapéuticos, seis pacientes tratados con daptomicina y un paciente tratado con vancomicina estaban infectados con *Staphylococcus aureus* que desarrolló incrementos en las CMIs de daptomicina durante o después del tratamiento (ver “Mecanismos de resistencias” más arriba). La mayoría de los pacientes que fallaron debido a infección por *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante presentaron infección profunda establecida y no fueron sometidos a la intervención quirúrgica necesaria.

Eficacia clínica en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de daptomicina se han evaluado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 17 años (estudio DAP-PEDS-07-03) con IPPBc causada por patógenos gram-positivos. Los pacientes se incluyeron en un estudio con aproximación gradual y fueron separados en grupos 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 en función de la edad de la eficacia de las dosis de daptomicina intravenosa utilizadas en comparación con la terapia de referencia. La variable clave de eficacia fue el

resultado clínico definido por el patrocinador en la prueba de curación (PDC), definido por un director médico que no conoce el tratamiento al que está sometido el paciente.

Se trató a un total de 389 sujetos 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 grupos de tratamiento, daptomicina y TDR, confirmando así los análisis primarios de eficacia en la población ITT.

Resumen del resultado clínico en la PDC definida por el patrocinador:

Éxito clínico en pacientes pediátricos con IPPBc			
	Daptomicina 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
Evaluable clínicamente	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 similar en los dos grupos 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 grupos de tratamiento frente a estos patógenos comunes.

Resumen de la respuesta terapéutica total por tipo de patógeno de referencia (población EM):

Patógeno	Tasa de éxito^a 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%)

^a Los sujetos que alcanzaron el éxito clínico (respuesta clínica de “curación” o “mejora”) y el éxito microbiológico (respuesta frente a patógenos de “erradicado” o “presuntamente erradicado”) se clasifican como éxito terapéutico total.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de daptomicina en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 17 años (estudio DAP-PEDBAC-11-02) con bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 en los siguientes grupos de edad y recibieron dosis según su edad una vez al día durante un máximo de 42 días, tal como se indica 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.

La variable principal del estudio DAP-PEDBAC-11-02 era evaluar la seguridad de daptomicina intravenosa frente a los antibióticos de la TDR. Las variables secundaria incluyeron: resultado clínico basado en la valoración de la respuesta clínica por parte 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.

Se trató a un total de 81 sujetos en el estudio, incluyendo 55 sujetos que recibieron daptomicina y 26 sujetos que recibieron el tratamiento de referencia. No se incluyeron pacientes de 1 a < 2 años en el estudio. En todas las poblaciones el índice de éxito clínico fue comparable entre ambos grupos de tratamiento, daptomicina y TDR.

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%
Evaluable clínicamente (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

El resultado microbiológico en la PDC para los grupos de tratamiento con daptomicina y TDR para las infecciones causadas por MRSA y MSSA se presenta en la siguiente tabla (población ITMm).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de daptomicina en voluntarios adultos sanos son, en general, lineales e independientes del tiempo a dosis de 4 a 12 mg/kg administrados en una dosis diaria única mediante perfusión intravenosa de 30 minutos durante un máximo de 14 días. Se obtienen concentraciones de estado estacionario a partir del tercer día.

Daptomicina administrada en inyección intravenosa durante 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 tras la administración de daptomicina en perfusión intravenosa durante 30 minutos o en inyección intravenosa durante 2 minutos.

Los estudios realizados en animales mostraron que daptomicina no se absorbe en cantidades significativas tras la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario de daptomicina en sujetos adultos sanos fue aproximadamente de 0,1 l/kg e independiente de la dosis. Los estudios de distribución tisular realizados en ratas mostraron que daptomicina parece penetrar mínimamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple.

Daptomicina se une de forma reversible a las proteínas del plasma humano de manera independiente de la concentración. En voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos tratados con daptomicina, la unión a las proteínas fue de media un 90% incluyendo a los sujetos con insuficiencia renal.

Biotransformación

En estudios *in vitro* se observó que los microsomas hepáticos humanos no metabolizaban daptomicina. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que daptomicina no inhibe ni induce las actividades de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Después de la perfusión de daptomicina marcada con ^{14}C en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, determinados por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron en orina pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado dónde se metaboliza.

Eliminación

Daptomicina se excreta principalmente por vía renal. La administración conjunta de probenecid y daptomicina no tiene efecto sobre los datos farmacocinéticos de daptomicina en los seres humanos, lo que sugiere que la secreción tubular activa de daptomicina es mínima o inexistente.

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

En un estudio de balance de masas utilizando marcaje radiactivo, el 78% de la dosis administrada se recuperó en la orina, sobre la base de la radiactividad total, mientras que la recuperación urinaria de daptomicina inalterada fue de aproximadamente un 50% de la dosis. Alrededor del 5% del marcaje radiactivo administrado se excretó en las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 4 mg/kg de daptomicina durante un período de 30 minutos, el aclaramiento total medio de daptomicina fue aproximadamente un 35% más bajo y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ medio fue aproximadamente un 58% más elevado en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) en comparación con los valores obtenidos en sujetos jóvenes sanos (18 a 30 años de edad). No hubo diferencias en la C_{max} . Las diferencias observadas se deben, muy probablemente, a la reducción normal de la función renal observada en la población geriátrica.

No se requiere un ajuste de la dosis basándose solamente en la edad. Sin embargo, debe evaluarse la función renal y se debe reducir la dosis si hay pruebas de insuficiencia renal grave.

Niños y adolescentes (de 1 a 17 años)

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en sujetos pediátricos en 3 estudios farmacocinéticos de dosis únicas. Tras una dosis única de 4 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento total normalizado según el peso y la semivida de eliminación de daptomicina en adolescentes (de 12 a 17 años) con infección gram-positiva 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 a 11 años con infección gram-positiva fue más alto que en los adolescentes, mientras que la semivida de eliminación fue más corta. Después de una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento total y la semivida de eliminación de daptomicina en niños de 2 a 6 años fueron similares en diferentes dosis; el aclaramiento total fue más alto y la semivida de eliminación más corta que en los 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 a 24 meses fueron similares a los de los niños de 2 a 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 en todas las dosis generalmente son más bajas que en los adultos con dosis comparables.

Pacientes pediátricos con IPPBc

Se realizó un estudio de fase 4 (DAP-PEDS-07-03) para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, incluido) con IPPBc causada por patógenos gram-positivos. La farmacocinética de daptomicina en los pacientes de este estudio se resume en la Tabla 2. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina fue similar entre los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis según el peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis concordaron con las obtenidas en el estudio de IPPBc en adultos (tras 4 mg/kg una vez al día en adultos).

Tabla 2 Media (desviación estándar) de la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con IPPBc en el estudio DAP-PEDS-07-03

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

Los valores de parámetros farmacocinéticos se estimaron mediante análisis no compartimental.

^aLos valores individuales notificados como solo dos pacientes en este grupo de edad proporcionaron muestras farmacocinéticas para permitir el análisis farmacocinético; se pudo determinar el AUC; la semivida de eliminación t_{1/2} aparente y el CL/peso solo para uno de los dos pacientes.

^bEl análisis farmacocinético se realizó en el perfil farmacocinético agrupado con concentraciones medias en todos los sujetos en cada momento.

Pacientes pediátricos con BSA

Se realizó un estudio de fase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, incluido) con BSA. La farmacocinética de daptomicina en los pacientes de este estudio se resume en la Tabla 3. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina fue similar entre los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis según el peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis concordaron con las obtenidas en el estudio de BSA en adultos (tras 6 mg/kg una vez al día en adultos).

Tabla 3 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)	1-6 años (N = 19)*
Dosis	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Tiempo de perfusión	30 minutos	30 minutos	60 minutos
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{máx} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t _{1/2} aparente (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/peso (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Los valores de parámetros farmacocinéticos se estimaron utilizando un método basado en modelos con pocas muestras farmacocinéticas recogidas de pacientes individuales en el estudio.

*Media (desviación estándar) calculada para pacientes de 2 a 6 años, ya que no se incluyeron pacientes de 1 a <2 años en el estudio. La simulación con un modelo farmacocinético poblacional mostró que el AUC_{ss} (área bajo la curva en estado estacionario) de daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a <2 años que reciben 12 mg/kg una vez al día sería comparable a la de los pacientes adultos que reciben 6 mg/kg una vez al día.

Obesidad

En relación con los sujetos no obesos, la exposición sistémica a daptomicina medida por el AUC fue aproximadamente un 28% más elevada en sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal de 25-40 kg/m²) y un 42% más elevada en sujetos con obesidad extrema (índice de masa corporal

>40 kg/m²). Sin embargo, no se considera necesario un ajuste de la dosis basándose solamente a la obesidad.

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas en los datos farmacocinéticos de daptomicina relacionados con el sexo.

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

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 4 mg/kg o 6 mg/kg de daptomicina durante un período de 30 minutos a sujetos adultos con diferentes grados de insuficiencia renal, se observó que el aclaramiento total de daptomicina (CL) disminuía y la exposición sistémica (AUC) aumentaba a medida que disminuía la función renal (aclaramiento de creatinina).

Basándose en 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 con HD o DPCA fue 2 veces más elevado que el observado en pacientes adultos con función renal normal que recibieron la misma dosis. El segundo día después de la administración de una dosis de 6 mg/kg a pacientes adultos con HD y DPCA, el AUC de daptomicina fue aproximadamente 1,3 veces más elevado que el observado después de una segunda dosis de 6 mg/kg en pacientes adultos con función renal normal. Basándose en estos datos se recomienda que los pacientes adultos con HD o DPCA reciban daptomicina una vez cada 48 horas a la dosis recomendada para el tipo de infección a tratar (ver sección 4.2).

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

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos de daptomicina no se vieron alterados en sujetos con una insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh de insuficiencia hepática) comparados con los de voluntarios sanos emparejados por sexo, edad y peso tras la administración de una dosis única de 4 mg/kg. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los datos farmacocinéticos de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C Child-Pugh) no se han evaluado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de daptomicina estuvo asociada con cambios degenerativos/regenerativos de mínimos a leves en la musculatura esquelética de ratas y perros. Los cambios microscópicos en la musculatura esquelética fueron mínimos (aproximadamente 0,05% de miofibras afectadas), y a dosis más elevadas estuvieron acompañados de elevaciones en la CPK. No se observó fibrosis ni rabdomiólisis. Dependiendo de la duración del estudio, todos los efectos musculares, incluidos los cambios microscópicos, fueron completamente reversibles entre 1-3 meses tras la interrupción de la administración. No se observaron cambios funcionales o patológicos en la musculatura lisa ni cardíaca.

El Nivel Mínimo de Efecto Observable (LOEL) para la miopatía en ratas y perros se produjo a un nivel de exposición correspondiente a un valor de 0,8 a 2,3 veces los niveles de exposición terapéuticos en humanos esperados con dosis de 6 mg/kg (mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos) en pacientes con función renal normal. Como la farmacocinética es comparable (ver sección 5.2), los márgenes de seguridad para ambos métodos de administración son muy similares.

Un estudio en perros demostró que la miopatía esquelética se redujo con la administración una vez al día comparada con la posología fraccionada para una misma dosis diaria total, sugiriendo que los efectos miopáticos en animales estuvieron relacionados principalmente con el intervalo entre dosis.

A dosis más elevadas que las asociadas a efectos musculares en ratas y perros adultos, se observaron efectos sobre los nervios periféricos, relacionados fundamentalmente con la C_{max} plasmática. Las alteraciones de los nervios periféricos se caracterizaron por una degeneración axónica entre mínima y ligera y estuvieron acompañadas frecuentemente de cambios funcionales. La reversibilidad tanto de los efectos funcionales como de los cambios microscópicos se completó en los 6 meses siguientes a la administración. Los márgenes de seguridad para los efectos sobre los nervios periféricos fueron en ratas y perros de 8 y 6 veces, respectivamente, con base en la comparación de los valores de C_{max} al Nivel de Efecto No Observable (NOEL) con los valores de C_{max} alcanzados con dosis de 6 mg/kg administradas mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos una vez al día en pacientes con función renal normal.

Los hallazgos de los estudios *in vitro* y algunos *in vivo* diseñados para investigar el mecanismo de miotoxicidad de daptomicina indican que en la membrana plasmática de las células musculares de contracción espontánea diferenciadas se encuentra un componente específico de la superficie celular, todavía no identificado, que podría ser el desencadenante de dicha miotoxicidad. También se observó pérdida/daño mitocondrial; sin embargo, se desconoce el papel y significado de estos hallazgos en la patología en general. Estos hallazgos no se asociaron con un efecto sobre la contracción muscular.

En contraste con los perros adultos, los perros más jóvenes parecieron ser más sensibles a lesiones nerviosas periféricas que a la miopatía esquelética. Los perros más jóvenes desarrollaron lesiones de los nervios espinal y periféricos a dosis inferiores a las asociadas con toxicidad para la musculatura esquelética.

En perros neonatos, daptomicina causó signos clínicos marcados de espasmos, rigidez muscular en las extremidades, y deterioro en el uso de las extremidades, lo que ocasionó una disminución del peso corporal y el estado general del cuerpo con dosis ≥ 50 mg/kg/día y exigió la interrupción temprana del tratamiento en estos grupos de dosis. En los niveles más bajos de dosis (25 mg/kg/día), se observaron signos clínicos leves y reversibles de espasmos y una incidencia de rigidez muscular, sin efectos sobre el peso corporal. No hubo correlación histopatológica en el tejido del sistema nervioso central y periférico, ni en el músculo esquelético, a ningún nivel de dosis, y el mecanismo y la relevancia clínica de los signos clínicos adversos son, por tanto, desconocidos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron evidencia alguna de efectos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario/fetal o posnatal. Sin embargo, daptomicina puede atravesar la barrera placentaria en ratas gestantes (ver sección 5.2). No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de los animales en período de lactancia.

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo en roedores. Daptomicina no resultó mutagénica o clastogénica en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio

6.2. Incompatibilidades

Daptomicina Xellia no es ni 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

3 años

Después de la reconstitución:

Se ha demostrado que la solución reconstituida en el vial es física y químicamente estable durante el uso hasta 12 horas a 25 °C y hasta un máximo de 48 horas a 2 °C – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Tras la dilución (efectuada inmediatamente después de la reconstitución):

Se ha demostrado que la solución diluida en bolsas para perfusión es física y químicamente estable durante el uso hasta 12 horas a 25 °C y hasta un máximo de 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, salvo que el método de apertura, reconstitución y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Tras la reconstitución y la dilución:

En relación con el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión), se ha demostrado que la estabilidad física y química durante el uso es de 12 horas a 25 °C o 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, salvo que el método de apertura, reconstitución y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °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

Daptomicina Xellia 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: viales individuales de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapones de goma de tipo I y precintos de aluminio con cápsulas de cierre “flip-off” de plástico amarillo.

Daptomicina Xellia 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: viales individuales de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapones de goma de tipo I y precintos de aluminio con cápsulas de cierre “flip-off” de plástico azul oscuro.

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

Daptomicina Xellia administrado en perfusión intravenosa durante 30 o 60 minutos

Se puede obtener una concentración de 50 mg/ml para perfusión de Daptomicina Xellia reconstituyendo el producto liofilizado con:

- 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%), para la dosis de 350 mg.
- 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%), para la dosis de 500 mg.

El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Daptomicina Xellia polvo para solución inyectable y para perfusión

Para preparar para perfusión intravenosa Daptomicina Xellia, siga las instrucciones a continuación: Para reconstituir o diluir Daptomicina Xellia liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica.

Para reconstitución:

1. La cápsula de cierre “flip-off” de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. aspire con una jeringa 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 350 mg, o 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 500 mg, usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyéctelos después lentamente en el vial a través del centro del tapón de goma dirigiendo la aguja hacia la pared del vial.
2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después dejarlo reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Xellia puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. La solución reconstituida debe diluirse con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%; volumen típico de 50 ml).

Para dilución:

1. Retire lentamente el líquido reconstituido adecuado (50 mg de daptomicina/ml) del vial usando una nueva aguja estéril de calibre 21 de diámetro o menor, invirtiendo el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una jeringa, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el punto más bajo de la solución del vial cuando extraiga la solución de la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar la solución requerida del vial invertido.
2. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida.
3. Transfiera la dosis reconstituida requerida en los 50 ml de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

4. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse después por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos como se describe en la sección 4.2.

Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen daptomicina: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

Daptomicina Xellia administrado en inyección intravenosa durante 2 minutos (solo para pacientes adultos)

No debe utilizarse agua para la reconstitución para inyección intravenosa de Daptomicina Xellia.

Daptomicina Xellia debe reconstituirse únicamente con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

Se puede obtener una concentración de 50 mg/ml para inyección de Daptomicina Xellia reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 350 mg, y 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 500 mg.

El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Daptomicina Xellia polvo para solución inyectable y para perfusión

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

Para reconstituir Daptomicina Xellia liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica.

1. La cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. Aspire con una jeringa 7 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 350 mg, o 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la dosis de 500 mg, usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyéctelos después lentamente en el vial a través del centro del tapón de goma dirigiendo la aguja hacia la pared del vial.
2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después dejarlo reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Xellia puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. Invierta el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, inserte la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, coloque la punta de la aguja en el punto más bajo de la solución del vial mientras aspira la solución hacia el interior de la jeringa. Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 de diámetro o menor.
6. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido.
7. Cambie la aguja por una nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida.
9. La solución reconstituida debe inyectarse después lentamente por vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección 4.2.

Los viales de Daptomicina Xellia son para un solo uso.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de 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

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
Copenhague,
Dinamarca 2300

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daptomicina Xellia 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG - 82669
Daptomicina Xellia 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG - 82670

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

Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022