



**INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE DAPTOMICINA**  
**COMISIÓN FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

**1. IDENTIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS Y AUTORES DEL INFORME**

Fármaco: Daptomicina (Cubicin®)

Autores: Eva Martínez.

Revisor: Angels García y Julia Gonzalez.

Tipo de informe: Actualizado.

Conflicto de intereses: Ninguno.

**2. DATOS DE SOLICITUD**

**Fecha de solicitud:** 6 Mayo de 2010.

**Solicitante:** Angels Garcia Flores

**Servicio:** Medicina Interna. Comision de Infecciones.

**Indicación solicitada:**

Bacteriemia por SARM y Estreptococo coagulasa negativo.

Endocarditis infecciosa de lado derecho por S. Aureus.

Bacteriemia por S. Aureus.

**Medicamento similar disponible actualmente:**

Vancomicina

**Motivo de la solicitud:**

Mayor efectividad.

Mayor seguridad.

Mejora en la posología/administración.

**Servicios del Hospital que podrían utilizar el nuevo fármaco:**

Hospitalización.

Urgencias

Hospital de Día.

Hospitalización Domiciliaria: Administración única diaria que permitiría el uso en Hospitalización Domiciliaria.

**Posicionamiento del fármaco en terapéutica, en caso de incluirse en GFT.**

1ª línea de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.

2ª línea en terapia dirigida por identificación del fármaco.

El nuevo fármaco reemplazaría parcialmente al tratamiento actual (30% de los casos).

**Documentos aportados (ensayos clínicos, metanálisis, revisiones):**

Gudiol et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(2):105-115.

**Prevalencia** de las patologías actualmente susceptibles de ser tratadas con el fármaco= 5 casos.

**Incidencia** (nº pacientes nuevos/año)= 20 casos

**3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO**

<b>Nombre comercial</b>	CUBICIN
<b>Nombre genérico</b>	Daptomicina
<b>Grupo farmacoterapéutico/</b>	J01XX09.

<b>Código ATC</b>	Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos.
<b>Laboratorio</b>	Novartis Europharm Limited.
<b>Presentación</b>	Vial con polvo 350 mg. Vial con polvo 500 mg.
<b>Vía administración</b>	Intravenosa
<b>Condiciones de dispensación</b>	Uso Hospitalario (H)

Presentaciones y precio	Unidades x envase	Coste Unitario PVL + IVA
<b>Vial con polvo 350 mg</b>	1	<b>82,74 €</b>
Vial con polvo 500 mg	1	104,01 €

#### **4. ÁREA FARMACOLÓGICA**

##### **4.1 Indicaciones terapéuticas.**

**AEMPS:** Ver EMEA.

**EMA:** Registro centralizado.

Adultos:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc). Desde marzo 2006.
- Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Desde Agosto 2007.
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc. Desde Agosto 2007.

**FDA:**

Food and Drug Administration (FDA):

- Infecciones complicadas de la piel y partes blandas: desde Diciembre 2003
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, incluyendo bacteriemias con endocarditis infecciosa de lado derecho: desde Mayo 2006.

##### **4.2 Mecanismo de acción<sup>1,2</sup>**

La daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias gram-positivas, tanto aerobias como anaeróbicas.

Su mecanismo de acción consiste en la unión (en presencia de iones de calcio) a la membrana citoplasmática bacteriana 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.

##### *Mecanismos de resistencia*

No se ha identificado aún el mecanismo de resistencia a la daptomicina. La resistencia cruzada con otros antibióticos no parece probable, debido a su mecanismo de acción único.

Existen notificaciones de fracasos terapéuticos en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, incluyendo pacientes bacteriémicos, que se asocian a resistencia clara a daptomicina o disminución de la sensibilidad.

##### *Puntos de corte*

CMI para estafilococos y estreptococos (excepto s. pneumoniae):

- Sensible  $\leq$  1 mg/l
- Resistente  $>$  1 mg/l.

## Sensibilidad

<b>Especies comúnmente sensibles</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Estafilococos coagulasa-negativos
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae subesp. equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos del grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Organismos con resistencia intrínseca</b>
Organismos gram-negativos

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

### 4.3 Posología.

#### Posología

- IPPBc sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 4 mg/kg/24h durante 7-14 días, o hasta desaparición de la infección.
- IPPBc con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg /24h.  
Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días en función del riesgo de complicaciones de cada paciente.
- Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*:  
6 mg/kg/ 24 h.  
La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

#### Poblaciones especiales

Indicación	Posología					
	Habitual	I.R.	I.H.	Ancianos	Niños	Obesidad
IPPBc sin bacteriemia por <i>S. aureus</i>	4 mg/Kg cada 24 horas.	CiCr ≤ 30ml/min 4 mg/Kg cada 48 horas. <sup>1</sup>	No existen datos en Child-Pugh C; resto sin cambios.	No necesario ajuste si no existe I.R. de base. Datos limitados en >65 años.	No existe experiencia en menores de 18 años.	No necesario ajuste..
IPPBc con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	6 mg/Kg cada 24 horas.	No existen datos con CiCr < 50ml/min; resto sin cambios.				
EID conocida o sospechada por <i>S. aureus</i>	6 mg/Kg cada 24 horas.					

<sup>1</sup> Recomendación basada en datos de modelos farmacocinéticos. Se recomienda el mismo ajuste de dosis en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, administrar daptomicina tras haber completado la diálisis en los días de diálisis.

#### Insuficiencia renal

Daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. En cualquier grado de insuficiencia renal (CiCr < 80 ml/min) utilizar únicamente valorando beneficio/riesgo y monitorizando estrechamente respuesta y función renal.

#### Embarazo.

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a daptomicina. No debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea estrictamente necesario, valorando beneficio-riesgo.

#### Lactancia

Se desconoce si daptomicina se excreta por la leche materna. Interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

#### 4.4 Forma de preparación y administración

- Reconstitución: SF o API.
  - Viales de 350mg con 7ml SF o API; viales de 500mg con 10ml SF o API para obtener una solución de 50mg/ml.
  - Inyectar hacia la pared del vial y girar suavemente para evitar la formación de espuma y dejando reposar durante 10 minutos. Agitar suavemente de nuevo, hasta conseguir una solución transparente. El producto liofilizado tarda aprox. 15 minutos en disolverse
  - La solución puede variar de color amarillo pálido a marrón claro y no debe contener partículas en suspensión.
- Dilución: 50ml de SF.
- Administración: perfusión intravenosa en 30 minutos una vez al día.
- Observaciones:
  - Cubicin® es incompatible con soluciones que contienen glucosa.
  - Se ha demostrado compatibilidad con soluciones que contienen aztreonam, ceftriaxona, ceftazidima, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaina.

#### Conservación y estabilidad:

Viales sin reconstituir: conservar en nevera (entre 2 y 8°C).

Viales reconstituidos: estables durante 12 h a 25°C hasta un máximo de 48 h entre 2 y 8°C.

Solución diluida: estable durante 12 h a Tª ambiente 25 °C y durante 24 h a 2-8 °C.

#### 4.5 Farmacocinética<sup>1,2</sup>

Daptomicina muestra una farmacocinética lineal a las dosis terapéuticas administradas una vez al día. Las concentraciones en estado estacionario se obtienen a partir del tercer día.

##### **Distribución**

El volumen de distribución aproximadamente de 0,1 l/kg (fundamentalmente dentro del espacio extracelular). Se distribuye preferentemente en tejidos muy vascularizados y, en menor grado, penetra la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Elevada unión a proteínas (90%)

##### **Metabolismo**

Metabolismo hepático muy limitado. Participación mínima del CYP450 en su metabolismo, de manera que no inhibe ni induce las actividades de las isoformas del CYP. No son de esperar interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP 450.

##### **Eliminación**

La daptomicina se excreta principalmente por vía renal (78%), el 50% de forma inalterada.

## 5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

### 1) INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS.

#### 1.a) Ensayos clínicos.

Arbeit RD et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2004 Jun 15;38(12):1673-81.

- Nº pacientes: 1092
- Diseño: dos ensayos clínicos de no inferioridad, fase III (DAP-SST-98-01 y DAP-SST-99-01), multicéntricos, aleatorizados y ciegos para el investigador.
- Tratamiento:
  - Activo → daptomicina 4 mg/Kg/día IV. (N=534).
  - Control → vancomicina 1 g/12h IV ó penicilina semisintética 4-12 g/día IV (según criterio del investigador de forma previa a la aleatorización). (N=558).
- La duración del tratamiento fue igual para ambos grupos (entre 7 y 14 días) y se permitió el paso a vía oral en caso de cumplir unos determinados criterios (≥ 4 días de terapia IV, germen sensible a la terapia oral disponible, mejoría clínica y alguna razón para abandonar el hospital o la terapia IV).
- Criterios:
  - Inclusión: 18-85 años, ICPTB por gérmenes G+ que requiera hospitalización y tratamiento parenteral ≥ 96h.
  - Exclusión: bacteriemia, infección concomitante (endocarditis, osteomielitis,...) , ClCr < 30 ml/min, infecciones menores o superficiales quemaduras tercer grado, gangrena y otros
  - Tipo de Análisis: análisis por ITT, mITT, clínicamente evaluable y microbiológicamente evaluable (valor δ 10%, IC 95%).
  - (Valor δ = máxima diferencia que se define como irrelevante, depende del estudio/medicamento y requiere consenso entre los investigadores)

ITT; todos los pacientes randomizados con IPPBs que recibieron al menos 1 dosis de la medicación de estudio.

Modified ITT (mITT); todos los pacientes de la población ITT con infección documentada por G+ al inicio.

Clinicamente evaluable: pacientes de la población ITT que reúnen criterios inclusión/exclusión y sin factores de confusión.

Microbiológicamente evaluable: población clínicamente evaluable con infección documentada por G+ al inicio.

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina N (%)	Terapia estándar N (%)	RAR (IC 95%)
Variable principal			
- Curación clínica a los 7-12 días de finalizado el tratamiento			
- mITT	306/428 (74,5)	352/471 (74,7)	-0,2 % (-5,9 a 5,5)
- Clínicamente evaluables	372/446 (83,4)	384/456 (84,2)	-0,8 % (-5,6 a 4)
Resultados secundarios de eficacia a los 7-12 días de finalizado el tratamiento			
-MRSA (población microb evaluable)	21/28 (75)	25/36 (69,4)	5,6 % (-16,4 a 27,5)
- Según terapia estándar (población clínicamente evaluable)			
-Penicilinas	261/299 (87,3)	257/284 (90,5)	-3,2 % (-8,3 a 1,9)
-Vancomicina	90/111 (81,1)	127/172 (73,8)	7,2 % (-2,6 a 17,1)

Table 8. Clinical success rates, by class of comparator antibiotic, assigned by the investigator before randomization for the clinically evaluable population.

Class of comparator agent assigned before randomization <sup>a</sup>	Daptomycin group		Comparator group		95% CI <sup>b</sup>
	No. of patients	Success rate, %	No. of patients	Success rate, %	
Penicillinase-resistant penicillin	299	87.3	284 <sup>c</sup>	90.5	-1.9 to 8.3
Vancomycin	111	81.1	172 <sup>d</sup>	73.8	-17.4 to 2.9

<sup>a</sup> Class of comparator agent assigned was not available for 36 subjects in the daptomycin treatment group in Study 9901.

<sup>b</sup> The 95% CI around the difference in success rate (the rate for the comparator group minus that for the daptomycin group).

<sup>c</sup> Thirteen patients who were initially treated with penicillinase-resistant penicillin were subsequently switched to vancomycin therapy.

<sup>d</sup> Three patients who were initially treated with vancomycin were subsequently switched to penicillinase-resistant penicillin.

Daptomicina consigue demostrar NO INFERIORIDAD frente a la terapia estándar (vancomicina y penicilinas sintéticas). Los autores concluyen que los resultados de estos dos ensayos demuestran que daptomicina 4 mg/kg/día es tan seguro y efectivo como la terapia estándar para el tratamiento de las IPPBc. Los pacientes que requirieron sólo 4-7 días de terapia fueron el 63% del grupo daptomicina y 33% del grupo comparador (p<0.0001).

La distribución, frecuencia y severidad de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Limitaciones del estudio:

- En ambos estudios, el investigador fue ciego, pero de forma previa a la aleatorización pudo decidir la terapia estándar (vancomicina o penicilina).
- En uno de los ensayos 51% de los pacientes fueron asignados a vancomicina, mientras que en otro sólo 22%.
- De los microorganismos aislados casi ¾ del total fueron *S. aureus*, de los cuales aproximadamente sólo un 10 % fueron MRSA 16,4 % y 3,4% en cada estudio y sólo hubo un 10% de *Enterococcus (E. faecalis)*. Por tanto, en muchos pacientes vancomicina no ha sido un buen comparador.
- Muchos de los pacientes asignados a vancomicina (por sospecha de MRSA) finalmente fueron MSSA y no se trataron con penicilinas.

**Pertel et al. The efficacy and safety of daptomycin vs vancomycin for the treatment of cellulitis and erisipelas. Int J Clin Pract. March 2009, 63 (3):368-375.**

- Nº pacientes: 101.
- Diseño: Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, ciego para el evaluador.
- Tratamiento:
  - Daptomicina 4 mg/kg/día (N=50).
  - Vancomicina pauta estándar (n=51).
- Se adicionan 50 pacientes en un análisis post hoc (retrospectivo) procedentes de ensayos fase 3 en IPPB.
- (28 grupo daptomicina, 22 comparador).

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina N (%)	Terapia estándar N (%)	RAR (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Curación clínica en celulitis/erisipelas.</b>	<b>47/50 (94)</b>	<b>46/51 (90.2)</b>	<b>3.8 (-6.7, 14.3)</b>
<b>Curación clínica en IPPBs</b>	<b>22/28 (78.6)</b>	<b>16/22 (72.7)</b>	<b>5.9 (-18.2, 29.9)</b>

Los autores concluyen que no hay diferencias en la velocidad de resolución de celulitis y erisipelas entre los pacientes tratados con daptomicina o vancomicina. Ambos tratamientos fueron bien tolerados.

1.b) Revisiones.

**Mensa et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008;21(4):234-258.**

Los abscesos cutáneos son una forma frecuente de presentación clínica de la infección por cepas de SARM comunitario secretor de PVL\* y pueden curar con el drenaje. Sin embargo, es aconsejable prescribir tratamiento antibiótico si el paciente lleva una prótesis valvular cardíaca o tiene otra condición que predisponga a endocarditis, si existe celulitis alrededor de la lesión, datos clínicos de afección sistémica, dificultad para realizar un drenaje completo, edad avanzada o comorbilidad (diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica).

- **Casos leves:** Puede utilizarse clindamicina 300 mg/8 h, cotrimoxazol 800/160 mg/12 h o doxiciclina 100 mg/12 h, por vía oral. No se han publicado estudios comparativos que demuestren la superioridad de cualquiera de estos antibióticos sobre los demás.
- En el tratamiento de la **celulitis complicada producida por SARM:**
  - Linezolid ha obtenido resultados de eficacia clínica superiores a los de vancomicina y ha erradicado con mayor frecuencia a *S. aureus* de heridas infectadas.
  - Daptomicina se ha comparado con vancomicina y con penicilinas isoxazólicas, en infecciones de piel y partes blandas complicadas, en un estudio multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron más de 900 pacientes. No se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica ni en la erradicación microbiológica. Sin embargo, la curación fue significativamente más rápida con daptomicina que con los antibióticos con los que se comparó.
  - Tigeciclina se ha mostrado igual de eficaz que vancomicina en el tratamiento de la celulitis complicada.

La infección de gravedad moderada o alta puede tratarse con linezolid 600 mg/12 h oral o iv. Otras opciones son vancomicina o daptomicina según la CMI del glucopéptido sea <1 mg/l o >1,5 mg/l respectivamente. En caso de infección grave o de fascitis necrosante es aconsejable asociar clindamicina 600-900 mg/6-8 h iv con vancomicina o daptomicina.

Localización	Vancomicina		Comentarios / Otras medidas
	CMI ≤1 mg/l	CMI ≥1,5 mg/l o FG ≤ 50 ml/min	
18. Infección de piel y partes blandas	Infección leve: clindamicina, cotrimoxazol o doxiciclina		El drenaje puede ser suficiente en caso de un absceso
	Infección moderada o grave: linezolid 600 mg/12 h en monoterapia o vancomicina* 30 mg/kg/día iv ± clindamicina 600 mg/6-8 h iv. En caso de infección polimicrobiana tigeciclina 50 mg/12 h iv	Infección moderada o grave: linezolid 600 mg/12 h en monoterapia o daptomicina 6-8 mg/kg/día iv ± clindamicina 600 mg/6-8 h. En caso de infección polimicrobiana tigeciclina 50 mg/12 h iv	Drenaje o desbridamiento del tejido necrótico

\*La mayoría de cepas de SARM comunitario tienen los genes productores de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) determinante de la necrosis tisular y la formación de abscesos y causante en gran medida de su mayor virulencia. El gen de la PVL no es exclusivo de las cepas de SARM comunitarias. Puede encontrarse en cepas sensibles a metilicina procedentes de la comunidad, pero es muy raro en SARM de origen nosocomial

**Seaton R.A. Daptomicin: rationale and role of in the management of skin and soft tissue infections. JAC 2008. 62. Suppl 3; iii15-iii23.**

- Posicionamiento de daptomicina en IPPBs:
- *Tratamiento de segunda línea:* Tras fallo de glucopéptido, alergia o intolerancia.
  - *Tratamiento de primera línea:*
    - En pacientes con fallo previo de glucopéptido, intolerancia o alergia.
    - Resistencia a glucopéptido (plena o intermedia).
  - *Considerar primera línea:* en IPPBs rápidamente progresiva con sospecha de SARM.
  - *Tratamiento antimicrobiano en paciente externo (OPAT):* Sospecha de IPPBs por SARM o IPPB en alergia a betalactámicos y apto para tratamiento ambulatorio.

\*OPAT: in outpatient parenteral antimicrobial therapy

## 2) BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA PRODUCIDA POR S.AUREUS.

### 2.1) Ensayos clínicos.

**Fowler VG et al. Daptomicin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006 Aug 17;355(7):653-65.**

Nº pacientes: 246

Diseño: Ensayo Clínico Fase III, no inferioridad, multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto. Ciego para el Comité de expertos que establecieron el diagnóstico final y la curación.

Tratamiento:

- Activo → daptomicina 6 mg/Kg/día IV (asociada a gentamicina 1 mg/Kg/8h IV durante los 4 primeros días en pacientes con Endocarditis Infecciosa de lado Izquierdo).
- Control → vancomicina 1 g/12h IV ó penicilina antiestafilocócica 2 g/4h IV (en función de la sensibilidad a metilicina) asociadas a gentamicina 1 mg/Kg/8h IV durante los 4 primeros días.

Criterios:

- Inclusión: ≥ 18 años, con al menos 1 hemocultivo positivo para S. aureus en las 48 h previas a la primera dosis de antibiótico.
- Exclusión: CICr < 30 ml/min, peso > 150Kg o < 50Kg, osteomielitis, bacteriemia polimicrobiana o neumonía, válvula protésica, descompensación cardiaca o daño valvular, transaminasas x 5 valor superior normal, bilirrubina total ≥ 3 mg/dl, CD4 < 200/μl, neutropenia secundaria a quimioterapia, infección por patógenos poco susceptibles a vancomicina (CMI > 4 μg/ml) o material intravascular extraño (excepto stents colocados 6 meses antes o marcapasos permanentes).

La duración del tratamiento se estableció en función del diagnóstico inicial; bacteriemia no complicada 10-14 días, y complicada 28-42 días. En el caso de endocarditis derecha no complicada 14-28 días, y complicada 28-42 días.

La variable principal es la curación o éxito clínico a los 42 días de finalizado el tratamiento determinada por el comité de expertos.

Tipo de Análisis: por mITT en estudio de no inferioridad (valor  $\delta$  20%, IC 95%).

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina N (%)	Terapia estándar N (%)	RAR (IC 95%)
Variable principal - Curación clínica a los 42 días de finalizado el tratamiento en mITT	53/120 (44.2%)	48/115 (41.7%)	2.4 (-10.2, 15.1)
Resultados secundarios de eficacia a los 42 días de finalizado el tratamiento en mITT			
Sensibilidad a metilicina			
MSSA	33/74 (44.6)	34/70 (48.6)	-4 (-20.3, 12.3)
MRSA	20/45 (44.4)	14/44 (31.8)	12.6 (-7.4, 32.6)
Diagnóstico final			
Bacteriemia			
No complicada	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1 (-23.9 a 26)
Complicada	26/60 (43.3)	23/61 (37.7)	5.6 (-11.8 a 23.1)
Endocarditis			
Derecha			
Complicada	5/13 (38.5)	6/12 (50)	-11.5 (-50.3 a 27.2)
No complicada	3/6 (50)	1/4 (25)	25 (-33.3 a 83.3)
Izquierda	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)	-11.1 (-45.2 a 22.9)
Diagnóstico inicial			
- Endocarditis			
Posible o definida	41/90 (45.6)	37/91 (40.7)	4.9 (-9.5 a 19.3)
- No endocarditis	12/30 (40)	11/24 (45.8)	-5.8 (-32.4 a 20.7)



Otros resultados de interés			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina N (%)	Terapia estándar N (%)	RAR (IC 95%)
Curación clínica a los 42 días de finalizado el tratamiento (análisis por PP)	43/79 (54.4)	32/60 (53.3)	1,1 (-15,6 a 17,8)
Eficacia al final del tratamiento mITT PP	74/120 (61,7) 53/79	70/115 (60,9) 40/60	0,8 (-11,7 a 13,3) 0,4 (-15,4 a 16,2)
Fallo de tratamiento Microbiológico Efectos adversos	67/120 (55,8) 19/120 (15,8) 8/120 (6,7)	67/115 (58,3) 11/115 (9,6) 17/115 (14,8)	p = 0,17 p = 0,06

Table 5. Results of the Safety Analysis.

Adverse Event	Daptomycin (N=120) no. of patients (%)	Standard Therapy (N=116) no. of patients (%)	P Value <sup>a</sup>
Any drug-related adverse event	42 (35.0)	49 (42.2)	0.20
Any serious adverse event	62 (51.7)	52 (44.8)	0.30
Any drug-related serious adverse event	3 (2.5)	6 (5.2)	0.33
Death	18 (15.0)	19 (16.4)	0.86
Stopped study drug because of drug-related adverse event	10 (8.3)	13 (11.2)	0.51
Most common adverse events (≥10% incidence in either group)†			
Anemia	15 (12.5)	18 (15.5)	0.58
Diarrhea	14 (11.7)	21 (18.1)	0.20
Vomiting	14 (11.7)	15 (12.9)	0.84
Constipation	13 (10.8)	14 (12.1)	0.84
Nausea	12 (10.0)	23 (19.8)	0.04
Hypokalemia	11 (9.2)	15 (12.9)	0.41
Renal impairment‡	8 (6.7)	21 (18.1)	0.009
Headache	8 (6.7)	12 (10.3)	0.36
Peripheral edema	8 (6.7)	16 (13.8)	0.09
Arthralgia	4 (3.3)	13 (11.2)	0.02
Serious adverse events according to system organ class‡§			
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.8)	3 (2.6)	0.36
Cardiac disorders	9 (7.5)	8 (6.9)	1.00
Gastrointestinal disorders	2 (1.7)	6 (5.2)	0.17
General disorders and conditions at the injection site	3 (2.5)	4 (3.4)	0.72
Infections and infestations¶	38 (31.7)	23 (19.8)	0.05
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (1.7)	3 (2.6)	0.68
Laboratory abnormalities	3 (2.5)	0	0.25
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.7)	5 (4.3)	0.28
Benign and malignant neoplasms	1 (0.8)	3 (2.6)	0.36
Nervous system disorders	4 (3.3)	5 (4.3)	0.75
Psychiatric disorders	4 (3.3)	1 (0.9)	0.37
Renal and urinary disorders	1 (0.8)	9 (7.8)	0.009
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	8 (6.7)	5 (4.3)	0.57
Vascular disorders	2 (1.7)	2 (1.7)	1.00

#### Conclusiones:

Los resultados muestran NO INFERIORIDAD de daptomicina frente a la terapia estándar.

Daptomicina se asoció a un mayor fallo microbiológico (19 vs 11 pacientes p=0.17). La terapia estándar se asoció a más efectos adversos (17 vs 8 p=0.06). Ninguno de los motivos de fallo de tratamiento alcanza significación estadística.

La disfunción renal clínicamente significativa ocurrió en el 11% de los pacientes que recibieron daptomicina y en el 26.3% de los pacientes que recibieron terapia estándar (p=0.004). Cabe destacar que en los pacientes de grupo estándar, se asoció gentamicina, siendo el fallo renal similar entre pacientes con vancomicina (20,4%) y con penicilinas semisintéticas (18.6%), mientras que en el grupo daptomicina solo se utilizó gentamicina en sospecha de endocarditis izquierda (población no incluida en el análisis por mITT).

El resto efectos adversos fue similar en ambos grupos, excepto artralgia.

#### Limitaciones del estudio:

- Los pacientes fueron clasificados a priori por el investigador (no ciego) en endocarditis definida, posible o no endocarditis según los criterios modificados de Duke (Li et al, 2000), y el comité ciego de expertos se encargó de determinar el diagnóstico final (endocarditis izquierda, derecha complicada o no complicada y bacteriemia complicada o no complicada) y la consecución del objetivo a los 42 días de finalizado el tratamiento en base a criterios clínicos y microbiológicos.
- Bajo número de pacientes con diagnóstico final de endocarditis, tanto derecha (35 en total: 19 rama daptomicina, 16 rama terapia estándar) como izquierda (18 en total: 9 en cada rama), lo que se traduce en poca experiencia en endocarditis derecha e



insuficiente para la indicación de endocarditis izquierda. Se ha autorizado daptomicina en endocarditis de lado derecho tras haber sido evaluada sólo en 19 pacientes.

- El fallo microbiológico no alcanza significación estadística pero resulta importante desde el punto de vista clínico, ya que más de un 15% de pacientes en el brazo de daptomicina no negativizan cultivos. En 7 de estos 19 pacientes se produjo un aumento de la CMI de *S. aureus*.

## 2.2) Revisiones.

### Falagas et al. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:7-19.

Revisión de la eficacia y seguridad de daptomicina en el tratamiento de pacientes y animales con endocarditis y/o bacteriemia. Concluyen que la evidencia disponible es insuficiente para recomendar su uso.

En endocarditis, vancomicina y linezolid (en pacientes en los que esté contraindicada la vancomicina) son los tratamientos de elección. Incluyeron 35 estudios:

- 11 modelos experimentales con diferentes gérmenes (MRSA, MSSA, VRE) → No se encuentran diferencias significativas de eficacia entre daptomicina y la terapia convencional.
- 60 casos (19 endocarditis y 41 bacteriemia) →
  - **Endocarditis**; MRSA, MSSA y VRE. La mayoría de casos se deben a fallos del tratamiento previo y se consiguió una mejoría en 11 de 19 pacientes y hubo un 26,3 % (5/19) de fracasos.
  - **Bacteriemia**; VRE, MRSA y MSSA. En su mayoría también debidos a fallos del tratamiento previo; se consiguió mejoría en 27 de 41 casos y fracasaron un 34,1 % (14/41).
- Un ensayo clínico aleatorizado (Fowler et al) → destacan tres limitaciones del ensayo analizado previamente: el bajo número de pacientes con endocarditis izquierda, el fracaso microbiológico en el grupo de daptomicina y la baja tasa de eficacia por el diseño del ensayo.

Conclusión:

- A pesar de que daptomicina se ha aprobado para pacientes con endocarditis de lado derecho y bacteriemia, la evidencia disponible es limitada y es necesaria posterior evaluación de este antibiótico.
- El desarrollo de resistencias de novo, limitaría su uso para el tratamiento de infecciones complicadas.
- La combinación con otros antibióticos activos podría mejorar los resultados y disminuir los casos de resistencia a daptomicina.
- Daptomicina debe ser utilizada con precaución y preferiblemente, cuando haya fracasado la terapia estándar, para preservar su potencial eficacia en un futuro.

### Gudiol et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por SARM. *Enferm Infecc y Microbiología Clínica*. 2009; 27 (2):105-115.

#### ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

##### Tratamiento antibiótico empírico

Suele realizarse con vancomicina para cubrir las infecciones por SARM y por SASM y, a las 24–48h. Al disponer de los resultados del antibiograma, se cambia el tratamiento a cloxacilina, si el aislado es sensible a este antibiótico. Sin embargo, esta práctica puede ser perjudicial en los casos de endocarditis por SASM, teniendo en cuenta los mejores resultados asociados al uso de betalactámicos en los pacientes con bacteriemia estafilocócica.

En consecuencia, se recomienda tratar de forma empírica con la combinación de cloxacilina y vancomicina a los pacientes con sospecha de endocarditis por *S. aureus*, en espera de conocer los resultados del antibiograma (C-III). Además, el tratamiento combinado con vancomicina y una penicilina isoxazólica (nafcilina) fue sinérgica en el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina.

Como alternativa a la combinación de cloxacilina y vancomicina, se podría utilizar como antibiótico empírico inicial daptomicina (A-I), ya que, en un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, este fármaco demostró ausencia de inferioridad respecto al tratamiento con penicilinas isoxazólicas (nafcilina o cloxacilina) en los episodios debidos a SASM o con vancomicina en los debidos a SARM. (Fowler et al)

##### Tratamiento antibiótico definitivo

La vancomicina es hasta ahora el tratamiento de elección de la EI por SARM, tanto si afecta a las válvulas derechas, como a las válvulas izquierdas, tanto nativas, como protésicas (C-III). Se recomienda la administración de 30mg/kg/día de vancomicina durante 6 semanas. En las formas protésicas, se recomienda la adición de gentamicina y rifampicina, si ambos antibióticos muestran sensibilidad frente a SARM, por extrapolación del tratamiento de la endocarditis en la válvula protésica por *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina. Sin embargo, no hay evidencia de una eficacia mayor de esta asociación en términos de reducción de la mortalidad y el uso de gentamicina puede ocasionar más nefrotoxicidad (D-I). En cualquier caso, la tasa de fracasos terapéuticos o recidivas es muy elevada, debido a que vancomicina tiene un efecto bactericida lento y penetra mal en las vegetaciones cardíacas, por lo que es pertinente plantearse otras alternativas.

La recomendación del panel consiste en basar el tratamiento antibiótico en el valor de la CMI a vancomicina:

- En pacientes con EI por SARM con CMI a la vancomicina de 2 mg/l, fármaco de elección: daptomicina (6mg/kg/día) (C-III).
- Vancomicina fármaco recomendado cuando la CMI fuera  $\leq 1$  mg/l (C-III), siendo razonable aumentar el valor valle (C<sub>min</sub>) de vancomicina hasta un valor no inferior a 15mg/ml (C-III).

En la endocarditis izquierda por SARM, tanto la vancomicina como la daptomicina han demostrado poca eficacia.

##### Tratamiento antibiótico alternativo en casos de fracaso microbiológico.

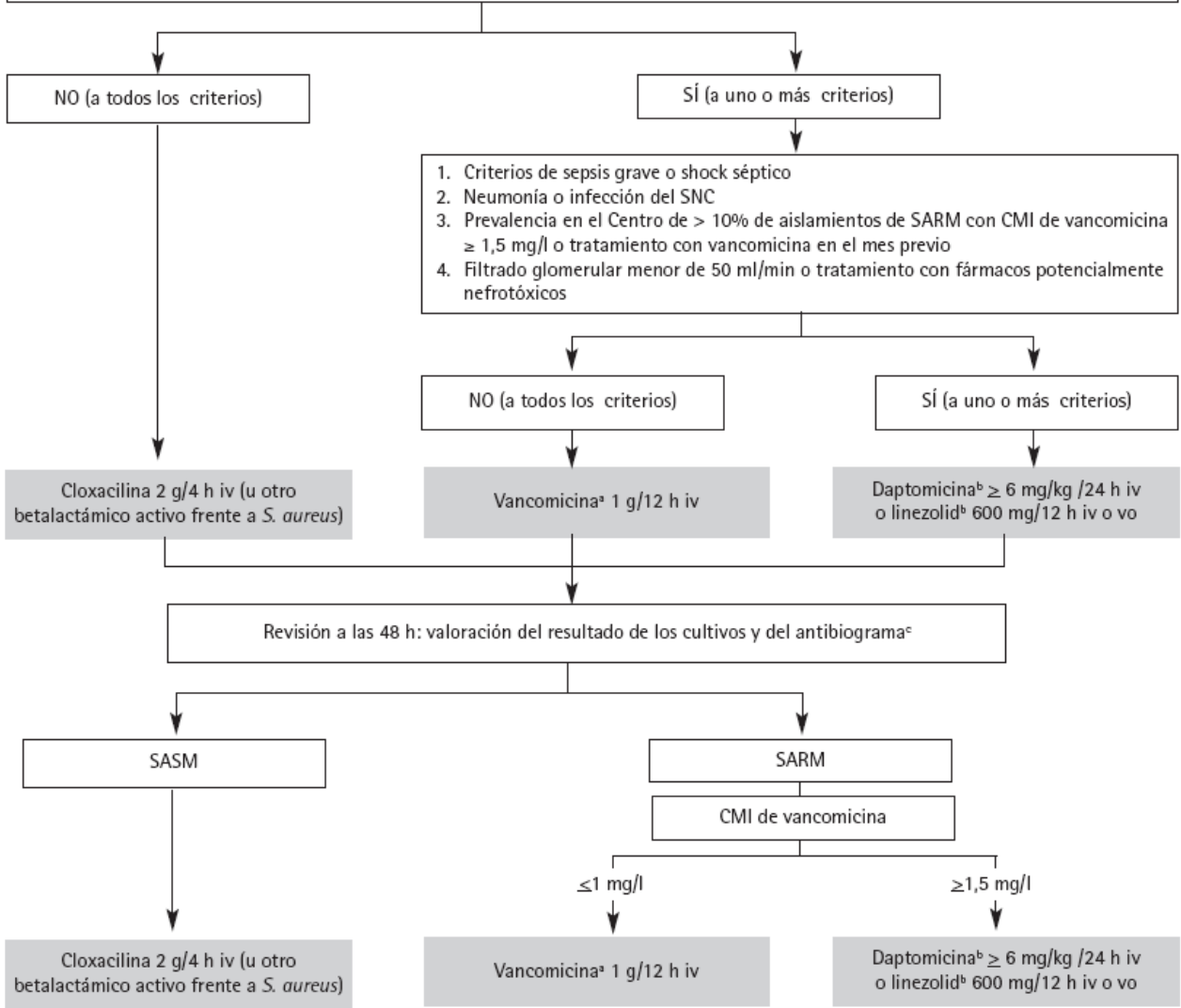
El comité considera que podría utilizarse linezolid en casos seleccionados de EI por SARM que fracasen o no toleren vancomicina o daptomicina (CIII).

Tabla 1			
Recomendaciones de tratamiento antibiótico de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina según la localización del foco primario o metastásico			
Localización	Vancomicina		Comentarios / Otras medidas
	CMI $\leq$ 1 mg/l	CMI $\geq$ 1,5 mg/l o FG $\leq$ 50 ml/min	
17. Endocarditis	<p>Vancomicina<sup>a</sup> 30 mg/kg/día iv o daptomicina (6-8 mg/kg/día iv en la EI derecha y 8-12 mg/kg/día iv en la EI izquierda<sup>d</sup>).</p> <p>En la EI izquierda asociar a daptomicina gentamicina<sup>c</sup> 3 mg/kg/día iv (5-7 días)</p> <p>En caso de infección sobre válvula protésica, asociación de daptomicina con rifampicina<sup>e</sup> 300-450 mg/12 h oral o iv preferiblemente a partir del 3.<sup>er</sup>-5.<sup>o</sup> día de tratamiento</p>	<p>Daptomicina (6-8 mg/kg/día iv en la EI derecha y 8-12 mg/kg/día iv en la EI izquierda<sup>d</sup>). En la EI izquierda asociar gentamicina<sup>c</sup> 3 mg/kg/día iv (5-7 días)</p> <p>En caso de infección sobre válvula protésica añadir rifampicina<sup>e</sup> 300-450 mg/12 h oral o iv preferiblemente a partir del 3.<sup>er</sup>-5.<sup>o</sup> día de tratamiento</p>	<p>Considerar la intervención quirúrgica en la EI protésica precoz y en caso de fracaso del tratamiento antibiótico, definido por: a) persistencia de la fiebre y la bacteriemia al 7.<sup>o</sup>-10.<sup>o</sup> día de tratamiento en ausencia de otra causa, y b) recidiva de la EI después de un tratamiento antibiótico aparentemente correcto</p>

Figura 1

Esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

1. Antecedente de colonización o infección por SARM
2. Presencia de dos o más factores de riesgo de colonización por SARM:
  - a) ingreso hospitalario en el curso del último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario en un área con epidemia de SARM
  - b) tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos
  - c) insuficiencia renal crónica en programa de diálisis
  - d) edad > 65 años
3. Prevalencia de SARM en la Unidad/Centro superior al 10%
4. Alergia anafiláctica a los antibióticos betalactámicos



<sup>a</sup> Determinar la concentración sérica de vancomicina a la tercera dosis y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle de 15–20 mg/l. Si se prevé que el volumen de distribución de vancomicina puede ser elevado (paciente con hipoalbuminemia, edemas o ascitis), debe considerarse la administración de las primeras dosis de vancomicina a intervalos de 8 h (1 g/8 h). En infecciones potencialmente graves, como la endocarditis, considerar la asociación de vancomicina con cloxacilina hasta conocer el resultado del antibiograma; <sup>b</sup> Daptomicina es el antibiótico de elección en caso de bacteriemia primaria o relacionada con un catéter o endocarditis. En casos graves considerar la adición de una aminoglucósido y/o el empleo de dosis altas de daptomicina (8–10 mg/l). Linezolid es el antibiótico de elección en caso de neumonía, infección del SNC u oftálmica. Consultar el texto y la tabla 1 para la elección del tratamiento en otras localizaciones de la infección; <sup>c</sup> El resultado de una prueba de identificación rápida de *S. aureus* en el frotis nasal, puede ayudar en la toma de decisiones, especialmente en casos de infección de gravedad moderada o leve (ver texto). SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SNC: sistema nervioso central; CMI: concentración mínima inhibitoria; iv: intravenoso; vo: vía oral.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1 Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos:

Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con daptomicina y comparador.

En los sujetos que recibieron daptomicina, las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia durante la terapia y durante el seguimiento fueron: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, infección fúngica, exantema, reacción en el lugar de la inyección, aumento de la creatinofosfoquinasa (CPK) y niveles anormales de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina.

<b>Clasificación órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Muy raras (&lt; 1/10.000):</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	infecciones fúngicas	infección del tracto urinario		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		trombocitemia, anemia, eosinofilia		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		anorexia, hiperglucemia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		ansiedad, insomnio		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza	mareo, parestesia, trastornos del gusto		
<i>Trastornos cardiacos</i>		taquicardia supraventricular, extrasístole		
<i>Trastornos vasculares</i>		sofocos, hipertensión, hipotensión		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	náuseas, vómitos, diarrea	estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, glositis		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		ictericia		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	exantema	prurito, urticaria		
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso</i>		miositis, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		insuficiencia renal, incluyendo alteración renal y fallo renal		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		vaginitis		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	reacciones en el lugar de la inyección	pirexia, debilidad, fatiga, dolor		
<i>Exploraciones complementarias</i>	resultados anormales de las pruebas de la función hepática (AST, ALT y fosfatasa alcalina elevadas), CPK elevada	desequilibrio electrolítico, creatinina en el suero elevada, mioglobina elevada, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada.		

#### Etapa post-comercialización

- *Trastornos del sistema inmunológico*

Hipersensibilidad (notificaciones aisladas) con síntomas que incluyen: eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobuloso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea.

- Anafilaxia

Reacciones a la perfusión (taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto).

- *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso:* Rabdomiolisis

Aproximadamente el 50% de los casos se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante inductor de rabdomiolisis.

- *Trastornos del sistema nervioso:* Neuropatía periférica
- *Exploraciones complementarias*

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

## 6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

### • **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### • **Advertencias y precauciones de empleo.**

- Daptomicina no es eficaz en el tratamiento de la neumonía (se inactiva en presencia del surfactante).
- No se ha demostrado la eficacia en infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. En el tratamiento de la EI Derecha debida a *Staphylococcus aureus* los datos clínicos se limitan a 19 pacientes.
- Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula).
- No existe evidencia suficiente para determinar la eficacia clínica en infecciones por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.
- Creatinfosfoquinasa y miopatía

Se han observado incrementos de los niveles de la creatinfosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rhabdomiólisis. Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con daptomicina (1,9%) que en aquéllos que recibieron un fármaco comparador (0,5%).

Por lo tanto, se recomienda:

- La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia.
- En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse un riesgo superior de incremento. En caso de administración, monitorizar al paciente más de una vez por semana.
- La CPK debe ser medida más de una vez por semana en aquellos pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Entre estos pacientes se encuentran:
  - Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min).
  - Tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados a miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- No administrar daptomicina a pacientes que estén tomando medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio es superior al riesgo.
- Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía.
- Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de daptomicina si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal.

### • **Neuropatía periférica**

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con daptomicina deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento.

### • **Insuficiencia renal**

Se han observado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento. La insuficiencia renal grave puede también, por sí misma, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía.

Se necesita ajustar la dosis en pacientes con IPPBc sin bacteriemia con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min. La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de administración recomendadas se basan en modelos farmacocinéticos y no han sido evaluadas clínicamente. Además, no existen datos que apoyen el uso de 6 mg/kg de daptomicina una vez al día en pacientes con EID o IPPBc asociada con bacteriemia cuyo aclaramiento de creatinina sea < 50 ml/min. Sólo utilizar 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 ( $\text{ClCr} < 80$  ml/min). Se recomienda monitorización periódica de la función renal.

### • **Obesidad**

Información limitada sobre la seguridad y la eficacia en pacientes muy obesos. Se recomienda precaución. No hay evidencia de que sea necesario reducir la dosis.

### 6.3 Interacciones

- Daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. No son de esperar interacciones relacionadas con el CYP450.
- Experiencia limitada en administración conjunta con otros medicamentos que puedan causar miopatía. Se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rhabdomiolisis durante el uso concomitante. Se recomienda la interrupción, si es posible, de la administración de medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con daptomicina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Si no puede evitarse, determinar los niveles de CPK más de una vez por semana y monitorizar a los pacientes ante cualquier signo o síntoma de miopatía.
- Daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal. Los niveles en plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Se recomienda precaución durante el uso concomitante.
- Se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y determinados reactivos usados en ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). (se observa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR aparentes). La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando las muestras para los ensayos del TP o de la INR cuando las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas.

### 6.4 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Existen algunos puntos críticos para la prevención de errores de medicación por daptomicina:

- Posología:** Según la indicación, varía entre 4-6 mg/kg/día, lo que podría inducir errores a la hora de la prescripción.
- Preparación:** Es incompatible en SG5%.
- Indicación:**
  - Importante distinguir entre bacteriemia complicada y no complicada.
  - Daptomicina ha mostrado no inferioridad únicamente en el tratamiento de la bacteriemia asociada a endocarditis derecha o infección complicada de la piel y partes blandas.
  - No está indicada para endocarditis de lado izquierdo (mucho más prevalente) ni para neumonía (inactivación por el surfactante).
  - No está indicada para infección osteoarticular.

## 7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

### Comparación costes tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s en IPPBs sin bacteriemia

Medicamento	Precio unitario (PVL+IVA)	Posología	Coste / día	Coste tratamiento completo		Diferencia vs. más barato 10 días
				10 días		
Daptomicina 350 mg	82,74 €	4 mg/kg/24h	82,74 €	827,4 €		777,4 €
Vancomicina 1 g	2,5 €	1g /12h	5 €	50 €		
Teicoplanina* 200 mg 400 mg	18,6 € 37,8 €	6mg/kg c/24h 3 mg/kg/24h	37,8 € (1) 18,6 € (2-9)	37,8 € 167,4 € Total: 205,2 €		155,2 €
Linezolid 600 mg	62 €	600 mg/12h	124 €	1240 €		1190 €

### Comparación costes tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s: Bacteriemia x endocarditis Bacteriemia x IPPBs

Medicamento	Precio unitario (PVL+IVA)	Posología	Coste / día	Coste tratamiento completo		Diferencia vs. más barato	
				10 días	42 días	10 días	42 días
Daptomicina 350 mg 500 mg	82,74 € 104,01 €	6 mg/kg c/24h	82,74 € 104,01 €	827,4 € 1040,1€	3475 € 4638,4 €	777,4 € 990,1€	3265 € 4428,4 €
Vancomicina 1 g	2,5 €	1g /12h	5 €	50 €	210 €		
Teicoplanina* 200 mg 400 mg	18,6 € 37,8 €	6mg/kg c/24h 6 mg/kg/12h **	37,8 € 75,6 €	461,3 € 756,2 €	1738,5 € 3175,2 €	411,3 € 706,2 €	1528,5 € 2965,2 €
Linezolid 600 mg	62 €	600 mg/12h	124 €	1240 €	5208 €	1190 €	4998 €

\*En infecciones graves (por ejemplo, sepsis y endocarditis, osteomielitis y artritis séptica, infecciones en huéspedes inmunodeprimidos): debe comenzarse con 400 mg I.V. de teicoplanina (ó 6 mg/kg peso corporal) cada 12 horas de 1 a 4 días, seguidos en los días posteriores de 400 mg (6 mg/kg peso corporal) al día, I.V. ó I.M.

\*\*En algunos casos, tales como quemaduras graves infectadas o endocarditis por Staphylococcus aureus, se pueden administrar dosis de mantenimiento de hasta 12 mg/kg peso corporal I.V.

## **8. CONCLUSIONES**

### **Introducción**

Vancomicina ha sido hasta el momento el antibiótico de elección de la mayoría de las infecciones producidas por SARM. Actualmente, en algún medio se han detectado fracasos terapéuticos a vancomicina, debidos al incremento de cepas con CMI para vancomicina  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ .

### **Conceptos de FC/FD (farmacocinética/farmacodinamia)**

Se conoce que un valor del cociente entre el ABC (área bajo la curva de concentración del antibiótico) a lo largo de 24h y la CMI de la cepa causante de la infección ( $\text{ABC/CMI}$ )  $> 400$  se asocia con una mayor probabilidad de curación clínica, pero es necesario llegar a valores de 800 para asegurar la erradicación bacteriológica.

El ABC está relacionado con la concentración del fármaco durante 24 h, de manera que un paciente en tratamiento con vancomicina a dosis que generan una concentración plasmática de 20 mg/l, presentará un  $\text{ABC}_{24\text{H}} = 480$  (20 mg/l x 24 h). Si la CMI de vancomicina de la cepa causal de la infección es  $\leq 1$  mg/ml, el cociente  $\text{ABC}_{24\text{H}}/\text{CMI}$  será óptimo ( $\geq 400$ ), predice alta probabilidad de curación clínica aunque puede ser insuficiente para la erradicación microbiológica. Sin embargo, frente a cepas con CMI de 2  $\mu\text{g/ml}$ , para alcanzar el mismo cociente sería necesario mantener la concentración sérica de vancomicina durante 24 h al menos entre 30 y 40 mg/l, esto implicaría aumentar las dosis de vancomicina, por encima de las dosis terapéuticas y con el consecuente aumento de la toxicidad.

Por este motivo se plantea la necesidad de:

- Detección precoz de cepas con CMI para vancomicina  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ .
- Plantear alternativas terapéuticas en caso de infección por SARM con CMI para vancomicina  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ .

### **Daptomicina**

#### 1) Eficacia

Los dos ensayos pivotaes mostraron no inferioridad de daptomicina y penicilinas sintéticas en las dos indicaciones autorizadas.

- **Infección grave o complicada de piel y partes blandas.**  
Linezolid y daptomicina pueden ser considerados alternativas a vancomicina en infecciones graves de piel y tejidos blandos por MRSA. Ambos han mostrado eficacia similar a vancomicina. Linezolid, tiene la ventaja de poder ser administrado vía oral, y como inconvenientes la falta de actividad bactericida y la toxicidad hematológica en tratamientos prolongados.
- **Endocarditis y bacteriemia.**  
El ensayo pivotal incluyó un número menor de pacientes: 35 pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa de lado derecho y 18 diagnosticados de endocarditis de lado izquierdo. La eficacia global de daptomicina en endocarditis derecha parece similar a la terapia estándar, aunque la evidencia clínica se limita a 19 pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal. En endocarditis izquierda los datos obtenidos son insuficientes para aprobar la indicación. Cabe destacar que la endocarditis derecha es menos frecuente en clínica y suele estar causada por MSSA en pacientes ADVP, con lo que el tratamiento de elección sería cloxacilina.  
  
Vancomicina es el tratamiento de elección en bacteriemias y/o endocarditis por MRSA. Daptomicina sería una alternativa a vancomicina, en el tratamiento de situaciones clínicas graves como la endocarditis, con limitadas alternativas en infecciones que no responden a vancomicina.
- En **Infección osteoarticular** e infecciones protésicas, daptomicina no tiene la indicación aprobada. En la actualidad existe información procedente de series de casos y análisis retrospectivos de ensayos clínicos diseñados para otras indicaciones. Son necesarios ensayos clínicos randomizados que permitan determinar el papel de daptomicina en infecciones osteoarticulares.

Otro factor a tener en cuenta, es el desarrollo de resistencias emergentes a daptomicina, que ponen de manifiesto la necesidad de:

- Evaluar en ensayos clínicos dosis superiores o regímenes combinados que disminuyan el riesgo de resistencias.
- Utilizar con precaución para preservar su potencial eficacia en un futuro

#### 2) Seguridad.

Efectos adversos más destacables:

- Aumento de niveles de CPK (miopatía) que implica monitorizar a los pacientes periódicamente ante cualquier signo o síntoma de miopatía así como los niveles de CPK,
- Neuropatía periférica.
- Insuficiencia renal: Monitorizar función renal.

En la terapia estándar podemos destacar toxicidad renal (sobre todo vancomicina) y hematológica (linezolid)

#### 3) Coste.



Daptomicina resulta mucho más cara que la terapia estándar (vancomicina y penicilinas semisintéticas). Si comparamos con linezolid, daptomicina resultaría más económica. Linezolid puede administrarse vía oral con lo que permite el alta precoz si la clínica del paciente lo permite. Daptomicina por ser de administración única diaria, puede utilizarse en Hospitalización domiciliaria.

Dado el elevado impacto económico en caso de inclusión del fármaco, debería especificarse su posicionamiento en terapéutica, como antibiótico de uso restringido, reservando el uso al tratamiento dirigido según antibiograma de bacteriemias por SARM de origen IPPBs o EID con CMI para vancomicina  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  y CMI para daptomicina  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  y en ausencia de otras alternativas disponibles en guía más costo efectivas.

El Servicio de Microbiología ha informado que durante el año 2009 los casos con SAMR con CMI vancomicina  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  fueron aproximadamente el 1,8%. No todos los aislados se correspondieron con infecciones graves.

**Código B:** Se incluye en GFT como antibiótico de uso restringido. Se elaborará un protocolo de uso por parte de la Comisión de Infecciones y Comisión de Farmacia, que se adjuntará a la prescripción electrónica (a modo de sobre con documento adjunto informativo anexo). Durante la prescripción electrónica será imprescindible seleccionar la indicación a través del menú desplegable. En caso de indicación fuera de protocolo, deberá especificarse la indicación.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ficha técnica de Cubicin®. Laboratorio Novartis Europharm Ltd. Consultado mayo 2010. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/emea-combined-h637es.pdf>
- 2) Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Cubicin. DCI: daptomicina. EMEA H/C/637; (Rev. 9). Consultado mayo 2010 Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. Consultado mayo 2010.
- 3) Micromedex®. Consultado mayo 2010. Disponible en: <https://www.thomsonhc.com/home/dispatch/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true>
- 4) Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2004;38(12):1673-81.
- 5) Pertel et al. The efficacy and safety of daptomycin vs vancomycin for the treatment of cellulitis and erisipelas. Int J Clin Pract. March 2009, 63 (3):368-375.
- 6) Mensa et al. Guía de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. RevEsp Quimioter 2008;21(4):234-258.
- 7) Seaton R.A. Daptomycin: rationale and role of in the management of skin and soft tissue infections. JAC 2008. 62. Suppl 3; iii15-iii23.
- 8) Fowler VG et al.. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006 Aug 17;355(7):653-65.
- 9) Falagas et al. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2007; 60:7-19.
- 10) Gudiol et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por SARM. Enferm Infecc y Microbiología Clínica. 2009; 27 (2):105-115.
- 11) French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections – the potential role of daptomycin. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1107-17.
- 12) Steenbergen JN, Alder J, Thorne GA, Tally F. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother. 2005;55:283-8.
- 13) Livermore DM. Future directions with daptomycin. J Antimicrob Chemother 2008; 62. Suppl 3: iii41-9.
- 14) Warren RE. Daptomycin in endocarditis and bacteraemia: a British perspective. J Antimicrob Chemother 2008;62: Suppl 3: iii25-iii33.
- 15) Rice Dennis AK, Luke Mendez Vigo. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg (2009). 129:1495-1504.
- 16) Lalani et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2008;61:177-182.
- 17) Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospitales de Andalucía. 25/06/2008. [http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#D](http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#D)
- 18) Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Reina Sofía. [http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#D](http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#D)
- 19) Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Marzo 2008. [http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#D](http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#D)
- 20) Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta. [http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#D](http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#D)