



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3439

BUENOS AIRES, 11 ABR 2017

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-25-17-9 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: CUBICIN/DAPTOMICINA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizada por Certificado Nº 52.370.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 234-235 y 237-238 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

DISPOSICIÓN N° 3439



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada: CUBICIN/DAPTOMICINA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizada por Certificado N° 52.370.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.370 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-25-17-9

DISPOSICIÓN N° 3439

MJRL

Dr. ROBERTO LEEB  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3439** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 52.370 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: CUBICIN/DAPTOMICINA

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN INTRAVENOSA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4302/2005

Tramitado por expediente N° 1-47-6620/05-9

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 4359/2015	Prospectos: Original: fojas 107 a 131 Duplicado: 140 a 164 Triplicado 173 a 197. Se desglosan las fojas 107 a 131. Información para el paciente: Original: 132 a 139 Duplicado: 165 a 172 Triplicado: 198 a 205. Se desglosan las fojas 132 a 139



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 52.370 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....  
**11 ABR 2017**

Expediente N° 1-47-1110-25-17-9

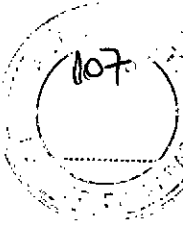
DISPOSICION N°

**3439**

**Dr. ROBERTO LUIS**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



3739



**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**  
**CUBICIN®**

11 ABR 2017

**Daptomicina 500 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina 500 mg**. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,0 a 5,0.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antibacteriano para uso sistémico, otros antibacterianos. Código ATC: J01X X09.

**DESCRIPCIÓN**

CUBICIN contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico.

**INDICACIONES**

CUBICIN está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

**Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel**

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (IcPEP) causadas por cepas bacterianas Gram-positivas sensibles: *Staphylococcus aureus* (incluyendo las cepas resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, y *Enterococcus faecalis* (solamente las cepas susceptibles a la vancomicina).

**Infecciones de la sangre causadas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)**

Infecciones de la sangre (bacteremia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllas con endocarditis infecciosa derecha, causadas tanto por aislamientos susceptibles a la meticilina como por los resistentes a la misma.

Es conveniente tener en cuenta las recomendaciones oficiales respecto del uso apropiado de los antibacterianos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:**

La daptomicina pertenece a la clase de antibacterianos de los lipopéptidos cíclicos. La daptomicina es un producto natural que tiene utilidad clínica para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias aerobias Gram-positivas. El espectro de la actividad *in vitro* de daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patogénicas Gram positivas clínicamente más relevantes. La daptomicina conserva la potencia contra bacterias Gram positivas que son resistentes a otros

02

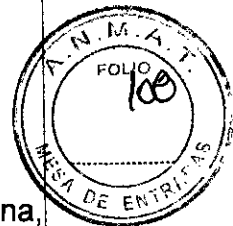
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
**Confidencial**

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3739



antibacterianos incluyendo bacterias resistentes aisladas a meticilina, vancomicina y linezolid.

Los estudios *in vitro* han investigado las interacciones de la daptomicina con otros antibacterianos. Según lo determinado por los estudios de las curvas de letalidad, no se ha observado antagonismo. Se han demostrado interacciones sinérgicas *in vitro* de la daptomicina con los aminoglucósidos, los betalactámicos y la rifampicina frente a algunos aislamientos de estafilococos (incluidos algunos aislamientos resistentes a la meticilina) y enterococos (incluidos algunos aislamientos resistentes a la vancomicina).

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de la daptomicina es distinto al de cualquier otro antibacteriano. La daptomicina se enlaza a las membranas celulares bacterianas y provoca una rápida despolarización del potencial de membrana. La pérdida del potencial de membrana conduce a la inhibición del ADN, del ARN y la síntesis de proteínas, que resulta en la muerte de la célula bacteriana.

### **Mecanismos de resistencia**

El mecanismo de resistencia de daptomicina es desconocido. Tampoco se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a la daptomicina. No se ha observado resistencia cruzada debido a mecanismos de resistencia que son específicos de otras clases de antibacterianos. Se han informado disminuciones emergentes de la susceptibilidad en aislamientos de *S. aureus* y enterococos luego de la terapia con CUBICIN.

### **Farmacodinamia**

#### **Relación farmacocinética / farmacodinamia**

La daptomicina muestra una actividad bactericida rápida dependiente de la concentración contra las bacterias gram positivas tanto en sistemas *in vitro* como en modelos animales *in vivo*.

### **Farmacocinética**

#### **Distribución**

El volumen de distribución en el estado estacionario de la daptomicina es aproximadamente de 0,1 l/kg en voluntarios sanos adultos, e independiente de la dosis. Los estudios realizados en ratas han mostrado que, después de la administración en dosis únicas y en dosis reiteradas, la daptomicina atraviesa mínimamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
**Confidencial**

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



La daptomicina se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (rango de enlace promedio: 90 a 93%), independientemente de la concentración. Hubo una tendencia hacia la disminución del enlace a proteínas séricas (rango de enlace promedio: 84 a 88%) en sujetos con compromiso renal significativo ( $CL_{CR} < 30$  mL/min), incluidos los que están en diálisis.

La unión a proteínas de la daptomicina en sujetos con deterioro hepático leve a moderado (Child-Pugh B) fue similar a la observada en sujetos sanos.

### **Biotransformación**

En los estudios *in vitro*, la daptomicina no fue metabolizada por los microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la daptomicina no inhibe o induce las actividades de los siguientes citocromos humanos (CYP) P450: isoformas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, y 3A4. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de drogas metabolizadas por el sistema CYP P450.

Después de la infusión de daptomicina radiomarcada con  $^{14}C$  en adultos sanos, la radiactividad total en plasma fue similar a la concentración determinada mediante ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, determinados por la diferencia en las concentraciones radiactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En otro estudio, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron cantidades mínimas de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en orina. No se ha identificado el sitio de metabolismo.

### **Eliminación**

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal. La secreción tubular de daptomicina apenas es activa o no es activa en absoluto.

La depuración plasmática de la daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 ml/h/kg y su depuración renal oscila entre 4 y 7 ml/h/kg.

En un estudio de eliminación utilizando material radiomarcado, el 78% de la dosis administrada fue recuperada de la orina, sobre la base de la radioactividad total, cuando la recuperación de daptomicina urinaria sin cambios fue de aproximadamente 52% de la dosis. Alrededor del 6% de la dosis administrada se excretó por las heces sobre la base de la radiactividad total.

### **Linealidad / No linealidad**

La farmacocinética de la daptomicina es lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo para las dosis diarias únicas de CUBICIN de 4 a 12 mg/kg administradas por infusión intravenosa de 30 minutos durante un período de



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina SRL

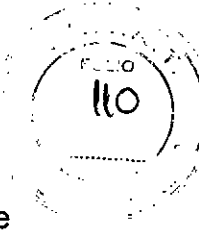
**C** Confidencial



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



hasta 14 días. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan a partir de la tercera dosis diaria.

Poblaciones especiales

**Pacientes ancianos**

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 12 sujetos de edad avanzada sanos ( $\geq 75$  años de edad) y se los comparó con 11 controles sanos jóvenes (18-30 años de edad).

Después de la administración de una dosis de 4 mg/kg durante un período de infusión intravenosa de 30 minutos, la depuración promedio total de la daptomicina fue aproximadamente 35% menor y el AUC promedio fue aproximadamente 58% mayor, en pacientes de edad avanzada, comparados con sujetos jóvenes sanos. No existen diferencias en  $C_{m\acute{a}x}$ .

**Pacientes pediátricos**

La farmacocinética de la daptomicina luego de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN fue evaluada en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones gram-positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años fue similar al de los adultos sanos. En los dos grupos más jóvenes (7 a 11 años y 2 a 6 años), la depuración total fue mayor en comparación con los adolescentes, resultando en una menor exposición (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) y vida media de eliminación más corta. Luego de una dosis única de 8 a 10 mg/kg en niños de 2 a 6 años de edad, la depuración y la vida media de eliminación fueron similares a los obtenidos en el mismo grupo etario que recibieron una dosis de 4mg/kg. En un estudio de dosis única en infantes de 3 a 12 meses de edad (4 mg/kg) y de 13 a 24 meses de edad (6 mg/kg), la depuración y la vida media de eliminación de daptomicina fueron similares a los obtenidos en niños de 2 a 6 años de edad quienes recibieron una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg. Los resultados de éstos estudios demostraron que las exposiciones en pacientes pediátricos a todas las dosis son inferiores a las de los adultos en dosis comparables. La eficacia no fue valorada en este estudio de dosis única.

*Dr*

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.  
**C Confidencial**

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Compromiso renal**

Luego de la administración de una sola dosis de 4 mg/kg o de 6 mg/kg de CUBICIN durante un período de infusión intravenosa de 30 minutos en pacientes con compromiso renal de diferente grado, la depuración total de la daptomicina (CL) disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó. En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) y en pacientes en diálisis (DPAC y hemodiálisis dosificado después de la diálisis), la exposición sistémica (AUC) promedio se duplicó o triplicó en comparación con los pacientes con un normal funcionamiento renal.

**Compromiso hepático**

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 10 sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) y comparado con voluntarios sanos (n=9) coincidió en género, edad y peso. La farmacocinética de daptomicina no se vio alterada en sujetos con deterioro hepático moderado. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con compromiso hepático severo (Child-Pugh Clase C).

**Pacientes obesos**

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en seis obesos moderados (Índice de Masa Corporal [IMC] 25 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>) y seis obesos extremos (IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>). El AUC de daptomicina fue aproximadamente 30% mayor en obesos moderados y 31% mayor en sujetos extremadamente obesos comparados con controles no-obesos.

Sin embargo, ningún ajuste de dosis se considera necesario, basado solamente en la obesidad.

**Sexo**

No se han observado diferencias clínicamente significativas entre los sexos respecto de la farmacocinética de la daptomicina.

**Mujeres que amamantan**

En un estudio en humanos, CUBICIN fue administrado en forma intravenosa durante 28 días a una madre en período de lactancia a una dosis de 6,7 mg/kg/día, tomándose muestras de la leche materna por 24 horas en el día 27. El nivel mayor de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/mL, siendo una concentración muy baja. Hasta que no se tenga más experiencia, las mujeres deben ser instruidas de no amamantar mientras reciben CUBICIN.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Dr Héctor Casella  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**

**Ensayos clínicos**
**Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel.**

Los pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y de las estructuras de la piel (IcPEP) fueron incluidos en dos estudios randomizados, multicéntricos multinacionales, de grupos paralelos, cegados por el investigador; comparando CUBICIN (4 mg/kg IV cada 24 horas), ya sea con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina semi-sintética anti-estafilocócica (por ejemplo, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina, de 4 a 12 g IV por día) Los pacientes podían cambiar a terapia oral después de un mínimo de 4 días de tratamiento IV si se demostraba una mejoría clínica. Aquellos pacientes que presentaban bacteremia al inicio del estudio fueron excluidos.

Los pacientes con un clearance de creatinina (CLcr) entre 30 y 70 ml/min debieron recibir una dosis más baja de daptomicina tal como se especificaba en el protocolo; no obstante, la mayoría de los pacientes de esta subpoblación no recibieron una dosis ajustada de daptomicina.

Hubo un total de 534 pacientes tratados con CUBICIN y 558 tratados con el comparador en los dos estudios (población ITT), de los cuales el 90% recibieron medicación IV exclusivamente. La co-morbilidad incluyó la diabetes mellitus y la enfermedad vascular periférica.

*Tabla Diagnóstico primario al inicio del estudio (población ITT<sup>a</sup>)*

Diagnóstico primario	Pacientes (Daptomicina / Comparador <sup>*</sup> )		
	Estudio 9801 N=264 / N=266	Estudio 9901 N=270 / N=292	Total N=534 / N=558
Herida infectada	99 (38%) / 116 (44%)	102 (38%) / 108 (37%)	201 (38%) / 224 (40%)
Absceso mayor	55 (21%) / 43 (16%)	59 (22%) / 65 (22%)	114 (21%) / 108 (19%)
Úlcera infectada	71 (27%) / 75 (28%)	53 (20%) / 68 (23%)	124 (23%) / 143 (26%)
Otra infección <sup>b</sup>	39 (15%) / 32 (12%)	56 (21%) / 51 (18%)	95 (18%) / 83 (15%)

\* Comparador: vancomicina (1 g IV q12h) o una penicilina semisintética antiestafilocócica (por ejemplo, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, or flucloxacilina; 4 to 12 g/day IV en dosis divididas).

a: población ITT incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

b: La mayoría de los casos fueron clasificados posteriormente como celulitis complicada, abscesos mayores o infecciones en heridas/traumáticas.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Néstor Castañeda  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

El estudio 9801 fue llevado a cabo principalmente en Estados Unidos y Sudáfrica mientras que el estudio 9901 fue realizado en otros países (no Estados Unidos). Ambos estudios fueron similares en cuanto a diseño pero difieren en las características del paciente, incluyendo historial de diabetes y enfermedad vascular periférica. Un total de 534 pacientes fueron tratados con daptomicina y 558 pacientes fueron tratados con un comparador; la mayor parte de los pacientes (89.7%) recibieron exclusivamente medicación intravenosa.

Los puntos finales de eficacia en ambos estudios fueron las tasas de éxito en la población con intención a tratar (ITT) y en la población clínicamente evaluable (CE). En el estudio 9801, la tasa de éxito en la población ITT fue 62.5% (165/264) en pacientes tratados con daptomicina y 60.9% (162/266) en pacientes tratados con el comparador.

Las tasas de éxito clínico en la población CE fue 76.0 % (158/208) en pacientes tratados con daptomicina y 76.7% (158/206) en pacientes tratados con un comparador.

En el estudio 9901, las tasas de éxito clínico en la población ITT fue 80.4% (217/270) en pacientes tratados con daptomicina y 80.5% (235/292) en pacientes tratados con comparador. Las tasas de éxito en la población CE fue 89.9% (214/238) en pacientes tratados con daptomicina y 90.4% (226/250) en pacientes tratados con comparador.

Las tasas de éxito de los patógenos para los pacientes microbiológicamente evaluables, para los datos combinados de los dos estudios, son presentados en la Tabla siguiente.

*Tabla Tasas de eficacia clínica por la infección de patógeno en los estudios Cssi (Población: microbiológicamente evaluable)*

Patógeno	Tasa de eficacia	
	n/N (%)	
	CUBICIN	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i> metilina-susceptible (MSSA) <sup>a</sup>	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> metilina-resistente (MRSA) <sup>a</sup>	21/28 (75%)	25/36 (69%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94%)	80/88 (91%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85%)	22/29 (76%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100%)	9/11 (82%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (solo vancomicina-	27/37 (73%)	40/53 (76%)

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor  
Apoderado  
MSD Argentina SRL

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

susceptible)

a: Según lo determinado por el laboratorio central.

**Bacteremia/endocarditis por *S. aureus***

La eficacia de daptomicina en el tratamiento de pacientes con bacteremia por *S. aureus* fue demostrada en un estudio abierto, randomizado, controlado, multinacional y multicéntrico. En este estudio, los pacientes adultos con al menos un cultivo sanguíneo positivo para *S. aureus* obtenido dentro de los dos días anteriores a la primer dosis de la droga en estudio e independientemente de la fuente fueron enrolados y randomizados para recibir daptomicina (6 mg/kg IV cada 24 hs), una penicilina semisintética antiestafilocócica (nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina) 2g IV cada 4 horas o vancomicina 1 g IV cada 12 horas, cada uno con un tratamiento inicial con gentamicina 1 mg/kg IV cada 8 horas durante los primeros 4 días. De todos los pacientes en el grupo comparador, el 93% recibió gentamicina por un promedio de 4 días mientras que solo recibió gentamicina 1 paciente (<1%) del grupo que recibió daptomicina.

Se excluyeron los pacientes con válvulas cardíacas protésicas, materiales extraños intravasculares para los que no estaban planeados su retiro dentro de 4 días después de la primera dosis de la medicación del estudio, neutropenia grave, osteomielitis conocido, infecciones polimicrobianas del torrente sanguíneo, aclaramiento de creatinina <30 ml / min, y neumonía.

Al comienzo del estudio, los pacientes se clasificaron según su probabilidad de endocarditis utilizando los criterios de Duke modificados (posible, definido, o no endocarditis).

Se realizaron ecocardiografías, incluyendo un ecocardiograma transesofágico (ETE) dentro de los 5 días siguientes al enrolamiento en el estudio.

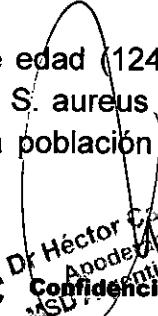
La elección del agente comparador se basó en la susceptibilidad del aislado de *S. aureus* a la oxacilina. La duración del tratamiento se basó en el diagnóstico clínico del investigador.

Los diagnósticos finales y evaluaciones de los resultados en la prueba de curación (Test of Cure) (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) fueron realizados por un Comité de Adjudicación ciega del tratamiento, utilizando definiciones clínicas especificadas en el protocolo y un criterio de valoración primario compuesto (éxito clínico y microbiológico) en la visita de a prueba de curación (Test of Cure).

Un total de 246 pacientes  $\geq 18$  años de edad (124 que recibieron daptomicina y 122 el comparador) con bacteremia por *S. aureus* fueron asignados al azar a 48 centros en los EE.UU. y Europa. En la población ITT, 120 pacientes recibieron



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Dr. Héctor Céspedes  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
**Confidencial**



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

daptomicina inyectable y 115 recibieron el comparador (62 recibieron una penicilina semisintética antiestafilocócica y 53 recibieron vancomicina). Treinta y cinco pacientes tratados con una penicilina semisintética antiestafilocócica recibieron inicialmente vancomicina por 1 a 3 días mientras se esperaban los resultados finales de susceptibilidad de los aislamientos de *S. aureus*.

La edad media entre los 235 pacientes de la población ITT fue 53 años (rango de 21 a 91 años); 30/125 (25%) en el grupo de daptomicina y 37/115 (32%) en el grupo del comparador eran  $\geq$  65 años de edad.

De los 235 pacientes ITT, 141 eran hombres (60%) y 156 (66%) eran caucásicos entre ambos grupos de tratamiento.

Además, 176 (75%) de la población ITT tenía síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al inicio y 85 (36%) tenían procedimientos quirúrgicos dentro de los 30 días antes de la aparición de la bacteremia por *S. aureus*.

Ochenta y nueve pacientes (38%) presentaron bacteremia causada por estafilococos resistentes a la meticilina de *S. aureus* (MRSA).

El diagnóstico de inicio se basa en los criterios de Duke modificados y comprende 37 (16%) Definido, 144 (61%) Posible, y 54 (23%) No endocarditis. De los 37 pacientes con un diagnóstico de entrada de endocarditis definida, todos (100%) tuvieron un diagnóstico final de la endocarditis infecciosa, y de los 144 pacientes con un diagnóstico de entrada de la posible endocarditis, 15 (10%) tuvieron un diagnóstico final de la endocarditis infecciosa según lo evaluado por la comisión de adjudicación. De los 54 pacientes con un diagnóstico de entrada No endocarditis, 1 (2%) tuvieron un diagnóstico final de la endocarditis infecciosa según lo evaluado por la comisión de adjudicación.

En la población ITT, hubo 182 pacientes con bacteremia y 53 pacientes con endocarditis infecciosa según lo evaluada por el Comité de Adjudicación, incluyendo 35 con endocarditis derecha y 18 con endocarditis izquierda.

De los 182 pacientes con bacteremia, 121 presentaban bacteremia por *S. aureus* complicada y 61 presentaban bacteremia por *S. aureus* no complicada.

La bacteremia complicada se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivos sanguíneos obtenidos en al menos 2 días de calendario diferentes, y/o focos metastásicos de la infección (implicación de tejido profundo), y la clasificación del paciente como no endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados.

La bacteremia sin complicaciones se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivo de sangre obtenidos en un solo día de calendario, ausencia de focos metastásicos de la infección, ausencia de infección de material protésico, y la clasificación del paciente como no endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Dr Hector Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
**Confidencial**



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

La definición de endocarditis infecciosa unilateral derecha (RIE) que se utiliza en el estudio clínico fue endocarditis definidas o posibles de acuerdo con los criterios de Duke modificados y no hay evidencia ecocardiográficas de predisposición patológica o involucramiento activo de las válvulas mitral o de la válvula aórtica.

RIE complicada comprende pacientes que no eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un cultivo positivo de sangre para MRSA, creatinina sérica  $\geq 2.5$  mg / dl, o evidencia de sitios extrapulmonares de infección.

Los pacientes que eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un hemocultivo positivo para *S. sensible a la meticilina aureus* (MSSA), presentaban creatinina sérica  $< 2,5$  mg / dl, y no presentaban evidencia de sitios extrapulmonares de infección eran considerados como RIE no complicada.

Las variables de eficacia coprimarios en el ensayo fueron las tasas de éxito del Comité de Adjudicación de la prueba de la visita Cure (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) en las poblaciones ITT y por protocolo (PP). Las tasas de éxito del Comité de Adjudicación generales en la población ITT eran el 44,2% (53/120) de los pacientes tratados con daptomicina inyectable y el 41,7% (48/115) de los pacientes tratados con el comparador (diferencia = 2,4% [IC del 95%: -10,2, 15.1]). Las tasas de éxito en la población PP eran el 54,4% (43/79) de los pacientes tratados con daptomicina inyectable y el 53,3% (32/60) de los pacientes tratados con el comparador (diferencia = 1,1% [IC del 95%: -15,6, 17,8]).

Las tasas de éxito del Comité de Adjudicación se muestran en la siguiente tabla.

Población	Tasas de éxito n/N (%)		Diferencia: Daptomicina - Comparador (Intervalo de confianza)
	Daptomicina 6 mg/kg	Comparador*	
Generales	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (-10.2, 15.1) <sup>†</sup>
Patógeno de base			
<i>S. aureus susceptible a la meticilina</i>	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-22.6, 14.6) <sup>‡</sup>
<i>S. aureus resistente a la meticilina</i>	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-10.2, 35.5) <sup>‡</sup>
Diagnóstico de entrada <sup>§</sup>			
Endocarditis infecciosa definida o posible	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-11.6, 21.4) <sup>‡</sup>
Endocarditis no infecciosa	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-36.2, 24.5) <sup>‡</sup>
Diagnóstico final			
Bacteremia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-31.7, 33.9) <sup>¶</sup>

*ON*  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Bacteremia complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (-17.3, 28.6)†
Endocarditis infecciosa derecha	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1.6% (-44.9, 41.6)†
Endocarditis infecciosa derecha no complicada	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25.0% (-51.6, 100.0)†
Endocarditis infecciosa derecha complicada	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11.5% (-62.4, 39.4)†
Endocarditis infecciosa izquierda	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11.1% (-55.9, 33.6)†

\* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12h) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo, nafcillina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 2 g IV cada 4h), cada una acompañada de una dosis baja inicial de gentamicina.

† 95% Intervalo de confianza

‡ 97.5% Intervalo de confianza (ajustado por multiplicidad)

§ De acuerdo a los criterios de Duke modificados

¶ Intervalo de confianza (ajustado por multiplicidad)

Dieciocho (18/120) pacientes en el grupo daptomicina y 19/116 pacientes en el grupo comparador murieron durante el estudio. Esto comprende 3/28 pacientes tratados con daptomicina y 8/26 pacientes tratados con el comparador con endocarditis, así como 15/92 pacientes tratados con daptomicina y 11/90 pacientes tratados con comparador con bacteremia.

De los pacientes que presentaban infecciones persistentes con *S. aureus* o recaídas, 8/19 pacientes tratados con daptomicina y 7/11 pacientes tratados con comparador murieron.

En general, no hubo diferencia en el tiempo de resolución de la bacteremia por *S. aureus* entre el grupo que recibió daptomicina y el grupo que recibió comparador. El tiempo medio de resolución en pacientes con *S. aureus* susceptible a la meticilina fue 4 días y en pacientes con *S. aureus* resistente a la meticilina fue 8 días.

El fracaso en el tratamiento debido a una infección persistente o una recaída o *S. aureus* fue evaluado por el Comité de Adjudicación en el 19/120 (16%) de los pacientes que recibieron daptomicina (12 con MRSA y 7 con MSSA) y en el 11/115 (10%) de los pacientes que recibieron el comparador (9 con MRSA tratados con vancomicina y 2 con MSSA tratados con una penicilina antiestafilocócica semisintética)

De todos los fracasos, los aislamientos de 6 pacientes tratados con daptomicina y de 1 pacientes tratados con vancomicina desarrollaron aumento de CMIs (susceptibilidad reducida) en los testeos de laboratorio durante o después de la



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Dr. Héctor Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

terapia. La mayoría de los pacientes que fracasaron debido a una infección persistente o recaída por *S. aureus* presentaron una infección más profunda y no recibieron la intervención quirúrgica necesaria.

### Datos de seguridad preclínica

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con efectos sobre el sistema músculo-esquelético. Sin embargo, no hubo cambios sobre la musculatura cardíaca o lisa. Los efectos sobre el sistema músculo-esquelético se caracterizaron por cambios microscópicos degenerativos/ regenerativos y aumentos variables en CPK. No hubo fibrosis evidente ni rabiomólisis. Todos los efectos musculares incluyendo cambios microscópicos fueron totalmente reversibles dentro de los 30 días que siguieron a la suspensión de la droga.

En ratas adultas y perros, los efectos sobre los nervios periféricos (caracterizado por la degeneración axonal y frecuentemente acompañado por cambios funcionales) se observaron con dosis de daptomicina más altas que aquellas asociadas con miopatía esquelética. La reversión de los efectos microscópicos y funcionales fueron esencialmente completos a los 6 meses post-dosis.

Los órganos blancos de perros de 7 semanas de edad que sufrieron efectos relacionados a la daptomicina fueron el músculo esquelético y los nervios, siendo los mismos órganos blancos que los perros adultos. En perros jóvenes, los efectos en los nervios fueron notados en concentraciones más bajas de daptomicina en sangre que en los perros adultos luego de 28 días de administración de la dosis.

En contraste a los perros adultos, los perros jóvenes también mostraron evidencia de efectos en la columna vertebral así como también en los nervios periféricos después de 28 días de administración de la dosis. Después de una fase de recuperación de 28 días, el análisis microscópico reveló total recuperación de los efectos en músculo esquelético y en el nervio cubital y recuperación parcial de los efectos en el nervio ciático y la columna vertebral. No se han notado efectos en los nervios en perros jóvenes luego de 14 días de administración de la dosis.

Los efectos de la daptomicina se evaluaron en perros recién nacidos después de la administración intravenosa una vez al día durante 28 días consecutivos a partir del día 4 al día 31 posnatales (DPN) en niveles de dosis nominales de 10 [nivel sin efecto adverso observado (NSEAO)], 25, 50 y 50 / 75 mg/kg/día.

A las dosis de 50 y 75 mg/kg/día, con valores de  $C_{max}$  (Concentración Máxima)  $\geq$  321 microgramos/ml y  $ABC_{inf}$  (Área Bajo la Curva inferior)  $\geq$  1,470 micro h/ml, fueron observados marcados signos clínicos de espasmos, rigidez muscular en las extremidades y uso deficiente de las extremidades. Hubo disminución del peso corporal y deterioro del estado general del cuerpo a dosis  $\geq$  50mg/kg/día, requiriendo la interrupción temprana en el día 19 (DPN). En el nivel de dosis de 25

CN

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor C...  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



mg/kg/día con valores de  $C_{max}$  y  $ABC_{inf}$  de 147 microgramos/ml y 717 micro•h/ml, respectivamente, se observaron signos clínicos leves de espasmos y un incremento de la rigidez muscular, que fueron reversibles durante un período de recuperación de 28 días sin ningún efecto sobre el peso corporal. Estos datos indican un margen muy estrecho entre las dosis asociadas con signos clínicos leves frente a marcados signos clínicos adversos. La evaluación histopatológica no reveló ningún cambio relacionado con la daptomicina en el tejido del sistema nervioso periférico y central, así como tampoco en el músculo esquelético y en otros tejidos evaluados, a cualquier nivel de dosis. No se observaron signos clínicos adversos de toxicidad en los principales órganos diana en los perros que recibieron daptomicina a 10 mg/kg/día, el NSEAO, con valores asociados de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  de 62 microgramos/ml y 247 micro•h/ml, respectivamente.

No se han conducido estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales. No se halló potencial mutagénico ni clastogénico en una batería de análisis de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

No se han realizado estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

Los estudios del desarrollo embriofetal y de teratología realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/kg, 2 y 4 veces la dosis de 6 mg/kg, administrada en humanos, respectivamente, sobre la base del área de superficie corporal no han revelado evidencia de daño fetal debido a daptomicina. Sin embargo, la daptomicina puede cruzar la placenta en ratas preñadas.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, CUBICIN puede ser utilizado durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo posible.

## **POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### **Posología y administración correspondiente a adultos**

#### **Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos**

CUBICIN 4 mg/kg debe administrarse de forma intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días o hasta que la infección se resuelva, por inyección en un período de 2 minutos o por infusión en 30 minutos. CUBICIN no debe administrarse más que una vez al día y debe medirse el nivel de CPK al inicio y en intervalos regulares (por lo menos semanalmente) (ver "ADVERTENCIAS").

Ch

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

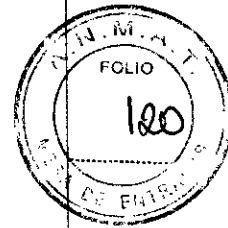
Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



34319



### **Infecciones de la sangre (bacteremia) por *Staphylococcus aureus***

CUBICIN 6 mg/kg se administra en forma intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas, por inyección en un período de 2 minutos o por infusión en 30 minutos. La duración del tratamiento deberá basarse en el diagnóstico primario del médico tratante. CUBICIN no debe ser usado más de una vez por día y se debe medir el nivel de CPK al inicio y en intervalos regulares (por lo menos semanalmente) (ver "ADVERTENCIAS").

#### Poblaciones especiales

##### **Compromiso renal**

Daptomicina se elimina principalmente por vía renal; por lo tanto, se recomienda una modificación del intervalo entre dosis en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).

El régimen posológico recomendado para estos pacientes es de 4 mg/kg (IcPEP) o 6 mg/kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser tratados 3 veces por semana. Cuando sea posible, CUBICIN deberá ser administrado luego de la hemodiálisis los días de hemodiálisis.

No se requiere ajuste del intervalo entre dosis para pacientes con  $CL_{CR} \geq 30$  mL/min.

En pacientes con compromiso renal, tanto la función renal como los niveles de CPK deberán ser monitoreados con una frecuencia mayor a la semanal.

##### **Compromiso hepático**

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra CUBICIN a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (grado B según la clasificación de Child-Pugh) (ver FARMACOCINÉTICA). La farmacocinética de daptomicina no ha sido evaluada en pacientes con compromiso hepático severo (grado C según la clasificación de Child-Pugh).

##### **Pacientes de edad avanzada**

No es necesario efectuar ajustes de la dosis cuando se administra CUBICIN a pacientes de edad avanzada con  $CL_{CR} \geq 30$  mL/min.

##### **Pacientes pediátricos**

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de CUBICIN en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

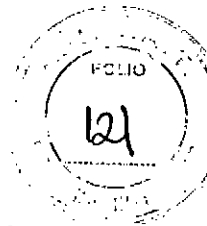
Dr. Héctor Galardo  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



31439



No se debe administrar CUBICIN a los pacientes pediátricos menores de un año debido al riesgo de potenciales efectos sobre los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en los perros neonatales (ver "Datos de Seguridad pre-clínica").

### Género

No se requiere un ajuste de la dosis en relación al género cuando se usa CUBICIN.

### Obesidad

No se requiere un ajuste de la dosis de CUBICIN en pacientes obesos.

### Forma de administración

CUBICIN se administra vía I.V., por inyección de 2 minutos o mediante infusión durante un período de 30 minutos.

### Precauciones especiales de uso

CUBICIN se presenta en frascos-ampolla de uso único con 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. Este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos. Debe utilizarse técnicas asépticas en la preparación de la solución I.V. final. El contenido de CUBICIN 500 mg frasco-ampolla se debe reconstituir, utilizando técnicas asépticas, a 50 mg/mL de la siguiente manera:

### CUBICIN 500 mg como infusión intravenosa en 30 minutos

Nota: para minimizar la formación de espuma, EVITE agitar o sacudir energicamente el vial durante la reconstitución o después de la misma.

- 1-Retirar la tapa *flip-off* de polipropileno del vial de CUBICIN para dejar expuesto el centro del tapón de goma.
- 2- Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma o permita que toque ninguna otra superficie.
- 3-Transferir lentamente 10 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de CUBICIN, usando una aguja de transferencia estéril calibre 21 o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
- 4-Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto CUBICIN girando suavemente el vial.
- 5-Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.

CN

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

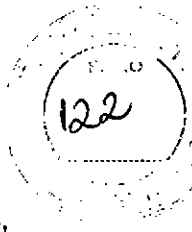
Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Alejandro Balonas  
06-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



3 4 3 9



- 6- Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.
- 7- Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 o de menor diámetro.
- 8- CUBICIN reconstituido deberá ser diluido una vez, utilizando técnicas asépticas, con solución salina inyectable al 0,9% (generalmente 50 mL).

Antes de usar, examinar cuidadosamente la solución reconstituida para verificar que la sustancia esté bien diluida y libre de partículas visibles.

### **CUBICIN 500 mg como inyección intravenosa de 2 minutos:**

Nota: para minimizar la formación de espuma, EVITE agitar o sacudir enérgicamente el vial durante la reconstitución o después de la misma.

- 1- Retirar la tapa *flip-off* de polipropileno del vial de CUBICIN para dejar expuesto el centro del tapón de goma.
- 2- Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma o permita que toque ninguna otra superficie.
- 3- Transferir lentamente 10 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de CUBICIN, usando una aguja de transferencia estéril calibre 21 o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
- 4- Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto CUBICIN girando suavemente el vial.
- 5- Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.
- 6- Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.
- 7- Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 o de menor diámetro.

Los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente para verificar que no haya materia particulada en forma previa a su administración.

Los viales de CUBICIN son exclusivamente para usar una vez.

Todo producto no utilizado o desecho debe ser eliminado de acuerdo con las normas vigentes.

### **Incompatibilidades**

CUBICIN no es ni física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr. Héctor Casarini  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3 4 3 9



No deberá infundirse ninguna droga simultáneamente con viales de un solo uso o bolsas de infusión con CUBICIN por la misma vía excepto las que están enumeradas en "Soluciones intravenosas compatibles y otros productos medicinales" ya que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de CUBICIN. Si la misma vía I.V. es usada para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, limpie la vía con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión de CUBICIN.

### **Soluciones intravenosas compatibles y otros productos medicinales**

CUBICIN es compatible con cloruro de sodio 0,9% y la inyección de Ringer lactato. Se ha demostrado la compatibilidad de las siguientes sustancias cuando se coadministran con CUBICIN a través de la misma vía I.V. desde bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

### **Estabilidad**

Una vez reconstituido: se ha demostrado una estabilidad química y física de la solución reconstituida en el vial de 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) o hasta 48 horas si se conserva refrigerado entre 2 °C y 8 °C. La estabilidad química y física de la solución diluida en bolsas para infusión se ha establecido en 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) ó 48 horas si se conserva refrigerado entre 2 °C y 8 °C. El tiempo de conservación combinado (solución reconstituida en el vial y solución diluida en la bolsa de infusión) a temperatura ambiente no debe superar las 12 horas a 25 °C (o las 48 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C para el producto refrigerado).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Anafilaxis / Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos incluyendo a CUBICIN y pueden poner en riesgo la vida (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Si ocurre una reacción alérgica a CUBICIN, se debe discontinuar la droga e instituir una terapia apropiada.

#### **Neumonía**

CUBICIN no está indicado para el tratamiento de la neumonía. Ha sido demostrado en estudios clínicos que CUBICIN no es efectivo en el tratamiento de

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

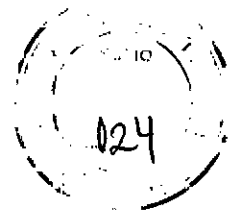
Dr. Héctor Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Alejandra Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



31439



la neumonía adquirida en la comunidad (inhalatoria o transportada por el aire), debido a que se une al surfactante y se inactiva (ver "ENSAYOS CLÍNICOS").

### Neumonía Eosinofílica

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que han recibido CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los reportes asociados con CUBICIN, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, y la presencia de infiltrados pulmonares difusos. En general los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2 a 4 semanas luego de comenzar con el tratamiento con CUBICIN y mejoraron cuando CUBICIN se discontinuó y se inició la terapia con esteroides. Se ha reportado la recurrencia de neumonía eosinofílica en pacientes re-expuestos. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras reciben CUBICIN deberían tener una evaluación clínica rápida, incluyendo, si es apropiado, un lavado bronquioalveolar, para excluir otras causas (infección bacteriana, infección micótica, parásitos, otras drogas), y CUBICIN debería ser discontinuado inmediatamente. Se recomienda el tratamiento con esteroides sistémicos.

### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibióticos, incluido CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Si se sospecha o se confirma la DACD, puede ser necesaria la discontinuación de CUBICIN y utilizar un tratamiento clínicamente indicado.

### Bacteremia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus*

En pacientes con bacteremia/endocarditis por *S. aureus* o respuesta clínica insatisfactoria se deberán repetir los hemocultivos. Si un cultivo es positivo para *S. aureus*, se deberán realizar pruebas de la CIM para determinar la sensibilidad del aislado utilizando un procedimiento estandarizado, así como también una evaluación diagnóstica para excluir focos de infección aislamientos. Se puede requerir intervención quirúrgica apropiada (por ej., desbridamiento, retiro de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo valvular) y/o la consideración de un cambio en el régimen antibacteriano.

### Microorganismos no susceptibles

El uso de antibacterianos puede favorecer la proliferación de microorganismos no susceptibles. En el caso de producirse una superinfección durante el tratamiento, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

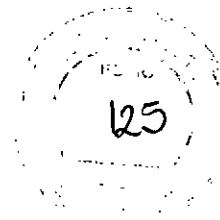
Dr Hector Casaco  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



## PRECAUCIONES

### Efectos músculo-esqueléticos

Se han reportado incrementos de los niveles de CPK, dolor muscular, debilidad y/o rabdomiólisis durante la terapia con CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se recomienda:

- Monitorear a los pacientes que reciben CUBICIN para detectar desarrollo de dolor o debilidad muscular, particularmente en las extremidades distales.
- En los pacientes que reciben CUBICIN, se deberá medir los niveles de CPK al inicio y con intervalos frecuentes (al menos semanalmente), y con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo reciente o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes que desarrollen aumentos de la CPK mientras reciben CUBICIN deberán ser monitoreados con mayor frecuencia (más de una vez por semana).
- CUBICIN debe ser interrumpido en pacientes con signos inexplicables y síntomas de miopatía en conjunción con aumentos de CPK >1000 U/L (~5X ULN), o en pacientes que no han informado síntomas pero que han tenido aumentos marcados de CPK >2000 U/L (≥10% ULN).
- Se debe tener en consideración la suspensión temporaria de fármacos asociados con rabdomiólisis, tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA en pacientes que reciben CUBICIN.

### Neuropatía periférica

Se debe evaluar a los pacientes que desarrollen signos o síntomas representativos de neuropatía periférica durante el tratamiento con CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS").

No se debe administrar CUBICIN a los pacientes pediátricos menores de un año debido al riesgo de potenciales efectos sobre los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en los perros neonatales (ver "Datos de Seguridad pre-clínica").

**La eficacia de CUBICIN en pacientes con infecciones de válvula cardíaca protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus* no ha sido demostrada.**

### Poblaciones especiales

#### Compromiso Renal

En pacientes con compromiso renal se deberá monitorear más de una vez por semana la función renal y los niveles de CPK.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr. Héctor Ceped  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Interferencia con estudios serológicos****Interacciones entre la droga y estudios de laboratorio**

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una elevación de la razón internacional normalizada (RIN) cuando se utilizan ciertos agentes recombinantes de tromboplastina en estudios (ver "Interacciones del fármaco-pruebas de laboratorio).

**Interacciones observadas por las que no se recomienda la coadministración  
Fármaco-pruebas de laboratorio**

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de la daptomicina causan una falsa prolongación dependiente de la concentración en el tiempo de protrombina (TP) y un aumento de la Relación Internacional Normalizada (RIN) cuando se utilizan ciertos reactivos de tromboplastina recombinante para el ensayo. La posibilidad de un resultado erróneamente elevado de TP/RIN debido a la interacción con un reactivo de tromboplastina recombinante puede ser minimizada mediante la extracción de muestras para pruebas del TP o de la RIN próxima a las concentraciones plasmáticas valle de daptomicina. Sin embargo, debe haber suficiente concentración de daptomicina en el valle para causar una interacción (ver "PRECAUCIONES").

Ante un paciente tratado con CUBICIN que tenga un resultado anormalmente alto para TP/RIN, se recomienda a los médicos:

1. Repetir la evaluación de TP/ RIN, solicitando que la muestra se extraiga inmediatamente antes de la próxima dosis de CUBICIN (es decir, en concentración valle). Si el valor de TP/ RIN obtenido en la concentración valle continúa siendo muy elevado sobre el que de cualquier modo se esperaría, considerar la evaluación de TP/ RIN utilizando un método alternativo.
2. Evaluar para determinar otras causas de resultados de TP/ RIN anormalmente elevados.

**Interacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración**

La experiencia con la co-administración de inhibidores de HMG-CoA reductasa y CUBICIN en pacientes es limitada, por ello, debe considerarse la suspensión temporaria de los inhibidores de HMG-CoA reductasa en los pacientes que reciben CUBICIN.

**Interacciones a considerar**

Se estudió la interacción de CUBICIN con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid en humanos. La daptomicina no tuvo efectos sobre la



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Dr. Héctor  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

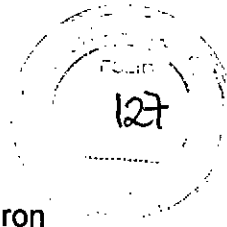


Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.





3 4 3 19



farmacocinética de la warfarina o el probenecid. Dichas drogas tampoco alteraron la farmacocinética de la daptomicina. La farmacocinética de la daptomicina no fue significativamente alterado por el aztreonam.

Aunque se han observado pequeños cambios en la farmacocinética de la daptomicina y tobramicina durante la coadministración por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos, utilizando una dosis de CUBICIN 2 mg/Kg, no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre la daptomicina y la tobramicina con dosis clínicas de CUBICIN. Se debe ejercer con cautela la coadministración de CUBICIN con tobramicina.

La experiencia de la administración concomitante de CUBICIN y warfarina es limitada. No se han llevado a cabo estudios de CUBICIN con anticoagulantes diferentes a la warfarina. La actividad anticoagulante en pacientes que reciben daptomicina y warfarina debe monitorearse durante los primeros días posteriores a la iniciación de la terapia con CUBICIN.

## MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

### Mujeres en edad de procrear

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

### Embarazo

CUBICIN debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios esperados superan el potencial riesgo para el feto.

Estudios del desarrollo embriofetal y los estudios de teratología realizados en ratas y conejos no han revelado evidencia de daño fetal debido a daptomicina (ver "Datos de seguridad preclínica").

### Lactancia

La daptomicina aparece en la leche materna humana en concentraciones muy bajas (ver "Características farmacológicas"). Las mujeres deberían ser instruidas para evitar el amamantamiento cuando se administra CUBICIN.

### Fertilidad

Existen datos limitados sobre el efecto de CUBICIN sobre la fertilidad humana. No se ha demostrado deterioro de la fecundidad en estudios en ratas macho y hembra (ver "Datos de seguridad preclínica").

## REACCIONES ADVERSAS

Jose Nerone  
Apuerado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

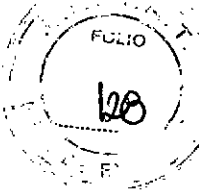
Dr Héctor Casado  
Apuerado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



Durante los estudios clínicos de CUBICIN, se informaron las siguientes reacciones adversas de la droga durante el tratamiento y la fase de seguimiento.

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1), se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, ubicando primero las reacciones adversas más frecuentes. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): «*muy frecuente*»:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); «*frecuentes*»:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ); «*poco frecuente*»:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ); «*rara*»:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ); «*muy rara*»:  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )

### **Frecuencias de reacciones adversas en estudios clínicos**

#### **Infecciones e infestaciones**

*Frecuentes*: infecciones micóticas, infecciones urinarias, candidiasis.

*Poco frecuentes*: fungemia.

#### **Trastornos de la sangre y el sistema linfático**

*Frecuentes*: anemia.

*Poco frecuentes*: eosinofilia, trombocitosis.

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Poco frecuentes*: anorexia, hiperglucemia, alteración electrolítica.

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes*: ansiedad, insomnio.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes*: cefaleas, mareos.

*Poco frecuentes*: parestesia, alteración del gusto, temblores.

#### **Trastornos del oído y laberinto**

*Poco frecuentes*: vértigo.

#### **Trastornos cardíacos**

*Poco frecuentes*: arritmia supraventricular.

#### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes*: hipertensión, hipotensión.

*Poco frecuentes*: sofocos.

#### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes*: dolores gastrointestinales y abdominales, constipación, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, borborigmos y distensión.

*Poco frecuentes*: dispepsia.

#### **Trastornos hepato biliares**

*Rara*: ictericia.

CV

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor ...  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

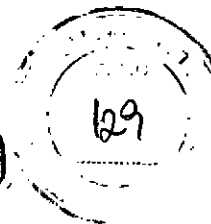
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Confidencial**



3 4 3 9



**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* rash, prurito.

*Poco frecuentes:* urticaria.

**Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos**

*Frecuente:* dolor de miembros.

*Poco frecuentes:* debilidad muscular, dolores musculares, artralgia.

**Trastornos renales y urinarios**

*Poco frecuentes:* compromiso renal, incluyendo insuficiencia y fallo renal.

**Aparato reproductor y glándulas mamarias**

*Poco frecuentes:* vaginitis.

**Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección**

*Frecuentes:* reacciones en el sitio de infusión, pirexia, astenia.

*Poco frecuentes:* fatiga, escalofríos.

**Datos de laboratorio**

*Frecuentes:* valores anormales de la función hepática (aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK).

*Poco frecuentes:* aumento de la creatinina sérica, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de la razón internacional normatizada (RIN).

*Rara:* prolongación del tiempo de protrombina

**Efectos post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en la experiencia post-comercialización global con CUBICIN. Porque estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño indefinido, no es posible estimar con exactitud su frecuencia la cual es categorizada como desconocida. Las reacciones adversas son clasificadas por la clase de órganos y sistemas en MedDRA :

**Infecciones e infestaciones**

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*\*.

**Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones de hipersensibilidad\*, incluidos pero no limitados a: anafilaxia, angioedema, erupción cutánea farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eosinofilia pulmonar.

**Trastornos del sistema nervioso**

Neuropatía periférica\*.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Neumonía eosinofílica\*, tos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Rash vesiculobuloso con o sin compromiso de las mucosas; pustulosis exantemática generalizada aguda

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

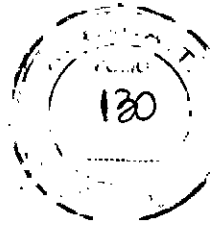
Dr. Héctor C. ...  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



37439



**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**  
Rabdomiólisis\*.

**Estudios de laboratorio**

Aumento de la mioglobina.

\*Ver Advertencias

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se recomienda tomar medidas complementarias. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (alrededor del 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (alrededor del 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas).

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

### **PRESENTACION**

Cada envase contiene 1 frasco ampolla

Cada frasco-ampolla de CUBICIN contiene 500 mg de polvo liofilizado de inyección intravenosa para uso único con 10 mL de capacidad.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. No congelar.

Tras la reconstitución: la solución reconstituida en el vial es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y durante 48 horas en refrigeración (entre 2 y 8 °C). La solución diluida en bolsas de infusión es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y durante 48 horas en refrigeración (entre 2 y 8 °C). El tiempo total de conservación (solución reconstituida en el vial y diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder las 12 horas a 25 °C o las 48 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN**

**NUEVA RECETA**  
Dr. [Signature] C. [Signature]  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

[Signature]

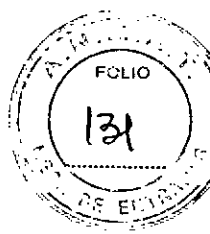
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

[Signature]  
Alejandro Balbas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



3 4 3 9



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52.370

Fabricado por: **Oso Biopharmaceuticals Manufacturing LLC**, 4272 Balloon Park Road NE, Albuquerque, New Mexico 87109, Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

BPI: 09/01/2015

*Or*

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

*Dr Héctor Casado*  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

*Alejandra Balonas*  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE CUBICIN®

**Daptomicina 500 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.**

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos colaterales lo afecta severamente, o si observa algún efecto colateral no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

### FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina 500 mg**. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,0 a 5,0.

### En este prospecto

- 1- ¿Qué es CUBICIN y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar CUBICIN
- 3- ¿Cómo tomar CUBICIN?
- 4- Efectos colaterales posibles.
- 5- ¿Cómo se almacena CUBICIN?
- 6- Otra Información
- 7- Presentación

### 1- ¿Qué es CUBICIN?

El principio activo de CUBICIN es la daptomicina. CUBICIN es un polvo para solución inyectable o infusión.

La daptomicina es un lipopéptido cíclico natural. Se trata de un antibacteriano que puede frenar la proliferación de unos microorganismos conocidos como bacterias grampositivas.

### ¿Para qué se usa CUBICIN?

CUBICIN se utiliza en los adultos para tratar las infecciones de la piel y de los tejidos que se encuentran por debajo de ella. También se usa en los adultos para

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

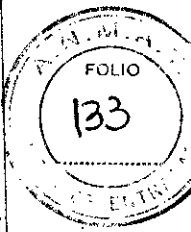


Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.  
Confidencial

Alejandro Baloras  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3 4 3 0



tratar las infecciones de la sangre o de los tejidos que recubren el interior del corazón (incluidas las válvulas cardíacas), que son causadas por bacterias de la especie *Staphylococcus aureus*.

La seguridad y la efectividad de CUBICIN no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad.

### ¿Cómo actúa CUBICIN?

La daptomicina se une a las membranas celulares de las bacterias grampositivas, produce una despolarización (que causa múltiples fallos de la síntesis de ADN, ARN y proteínas) y finalmente produce la muerte de las bacterias. La daptomicina no puede atravesar la membrana externa de los microorganismos gramnegativos y por esa razón sólo es activa contra las bacterias grampositivas.

## 2- Antes de tomar CUBICIN

*Usted no debe recibir CUBICIN*

- **Si es alérgico** (hipersensible) a la daptomicina.

Si tal es su caso, dígaselo al médico o a la enfermera.

Si cree que puede ser alérgico, consulte al médico o a la enfermera.

*Tenga especial cuidado con CUBICIN*

- Si usted padece o ha padecido anteriormente problemas renales. Es posible que el médico tenga que cambiar la dosis de CUBICIN (lea el apartado "COMO SE ADMINISTRA CUBICIN" de este prospecto).

- Si tiene diarrea.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico o a la enfermera antes de que le administren CUBICIN.

Si usted sufre cualquiera de los signos o síntomas siguientes, dígaselo al médico de inmediato:

- Se han registrado reacciones alérgicas agudas y graves con casi todos los antibacterianos, incluido CUBICIN. Póngase de inmediato en contacto con el médico o la enfermera si usted padece síntomas indicativos de una reacción alérgica, como sibilancias, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, el cuello y la garganta, sarpullido y urticaria, y fiebre (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS COLATERALES" de este prospecto si desea más información).
- Sensibilidad, dolor o debilidad muscular (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS COLATERALES" de este prospecto si desea más información). Si usted los padece, dígaselo al médico, que le realizará un análisis de sangre y decidirá si es necesario que usted continúe o no con el tratamiento con CUBICIN.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina SRL

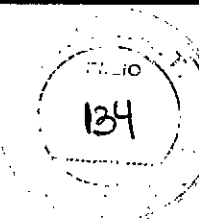


Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3745



- Cualquier sensación inusual de hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies, pérdida de la sensibilidad o dificultad de movimiento. Si usted los padece, indíquese al médico, que decidirá si es necesario que usted continúe o no con el tratamiento.
- Diarrea, sobre todo si es sanguinolenta.
- Aparición de fiebre, tos o dificultad respiratoria o empeoramiento de las mismas; pueden ser signos de una neumonía eosinofílica, que es un trastorno pulmonar raro pero grave. Si usted nota estos signos y síntomas, dígaselo al médico, que examinará el estado de sus pulmones y decidirá si es necesario proseguir con el tratamiento con CUBICIN.
- Si usted tiene mucho sobrepeso. Hay una posibilidad de que sus niveles en sangre de CUBICIN puedan ser mayores que aquellos encontrados en personas de peso promedio y usted necesitará monitoreo cuidadoso en caso de efectos adversos.

Si alguno de éstos aplica a usted, dígame a su médico o enfermera antes de tomar CUBICIN.

Antes de iniciar el tratamiento, el médico le realizará análisis de sangre para comprobar la salud de sus músculos, y los repetirá con frecuencia durante el tratamiento con CUBICIN.

Si usted tiene problemas renales, el médico controlará la función renal y la salud de sus músculos con más frecuencia durante el tratamiento con CUBICIN.

En el caso de que vayan a hacerle pruebas de coagulación, debe decirle al médico que está recibiendo tratamiento con CUBICIN, dado que este medicamento puede alterar el resultado del análisis.

CUBICIN no se utiliza para tratar la neumonía (infección o inflamación del tejido pulmonar).

#### *Administración de otros medicamentos*

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los que haya obtenido sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Es muy importante que mencione los siguientes medicamentos:

- Estatinas, fármacos hipolipemiantes utilizados para reducir la concentración de colesterol. El riesgo de padecer efectos secundarios que afectan a los músculos y la concentración de CPK (creatina-quinasa) en la sangre puede aumentar cuando se administran estatinas (que pueden afectar a los músculos) durante el tratamiento con CUBICIN. Es posible que el médico decida no administrar CUBICIN o suspender provisionalmente la administración de estatinas.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

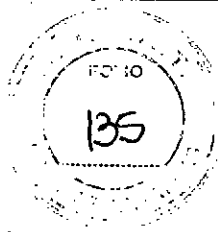
Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.





3739



- Tobramicina, un antibacteriano que se utiliza para tratar diversos tipos de infecciones bacterianas.
- Warfarina, un fármaco que inhibe la coagulación de la sangre.

#### *Ancianos*

Si usted es mayor de 65 años, le administrarán la misma dosis que a los demás adultos, siempre que sus riñones funcionen normalmente.

#### *Niños y adolescentes*

No se ha estudiado el uso de CUBICIN para tratar infecciones en los menores de 18 años, por lo que no se recomienda utilizarlo en esta población.

#### *Embarazo y lactancia*

- Generalmente no se administra CUBICIN a las mujeres embarazadas. Si usted está embarazada, piensa que lo está o desea quedarse embarazada, dígaselo al médico.
- No debería amamantar a su hijo durante su tratamiento con CUBICIN. Si está amamantando a su hijo, dígaselo al médico o a la enfermera antes de que le administren CUBICIN.

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

CUBICIN carece de efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3- ¿Cómo tomar CUBICIN?**

Por lo general, será un médico o una enfermera quien le administre CUBICIN.

La dosis dependerá de su peso y del tipo de infección que se pretende tratar. La dosis habitual de los adultos es de 4 mg por kilogramo de peso una vez al día para las infecciones cutáneas y de 6 mg por kilogramo de peso una vez al día para las infecciones de la sangre o del corazón.

Esta dosis se administra directamente en el torrente sanguíneo (en una vena) mediante una inyección que dura aproximadamente 2 minutos o bien por infusión durante un período de cerca de 30 minutos.

Un ciclo de tratamiento suele durar de 1 a 2 semanas en el caso de las infecciones cutáneas, y de 2 a 6 semanas en las infecciones sanguíneas o cardíacas. El médico decidirá la duración del tratamiento.

Si sus riñones no funcionan adecuadamente, puede ser que le administren CUBICIN con menos frecuencia (por ejemplo, una vez cada dos días). Si usted

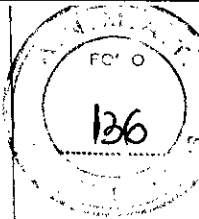
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dr. Néstor Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3739



recibe diálisis y la siguiente dosis de CUBICIN corresponde a un día de diálisis, normalmente le administrarán CUBICIN después de la sesión de diálisis.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

#### 4- Efectos colaterales posibles

Como ocurre con todos los medicamentos, pacientes tratados con CUBICIN pueden tener efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los sufren.

*Algunos efectos secundarios pueden ser graves.*

Reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas graves, incluidas la anafilaxia, angioedema, erupción cutánea farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la eosinofilia pulmonar); en pacientes tratados con CUBICIN se ha registrado un trastorno pulmonar grave conocido como 'neumonía eosinofílica'. **Estas afecciones exigen una atención médica inmediata.**

Si usted sufre cualquiera de los signos y síntomas siguientes después de recibir CUBICIN, dígaselo sin tardanza al médico o a la enfermera:


- Opresión o dolor de pecho
- Sibilancias
- Dificultad respiratoria
- Aparición de tos o empeoramiento de la misma
- Aparición de fiebre o aumento de la misma
- Rubor o sofocos
- Sarpullido y urticaria
- Hinchazón de la cara, el cuello y la garganta
- Desmayo

Si usted sufre de dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular sin motivo aparente, avise al médico sin demora. Los problemas musculares pueden ser graves; la desintegración muscular (rabdomiólisis) puede dar por resultado una lesión renal.

*Algunos efectos secundarios son frecuentes.*

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Infecciones por hongos
- Infecciones de las vías urinarias
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

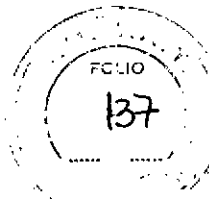


Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



- Ansiedad o angustia
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial alta o baja
- Dolor abdominal
- Estreñimiento
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Flatulencia
- Distensión abdominal o meteorismo
- Sarpullido o picor en la piel
- Dolor en los brazos o las piernas
- Dolor, picor o enrojecimiento en el lugar de la infusión
- Fiebre
- Debilidad general

*Algunos efectos secundarios son infrecuentes.*

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- Trastornos sanguíneos, como el aumento del número de unas pequeñas partículas sanguíneas conocidas como plaquetas (trombocitosis) y del número de ciertos tipos de glóbulos blancos (eosinofilia).
- Disminución del apetito
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesias)
- Alteración del gusto
- Temblor
- Sensación de inestabilidad (vértigo)
- Latido cardíaco irregular
- Rubor o sofocos
- Indigestión (dispepsia)
- Urticaria
- Dolor articular
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal
- Inflamación e irritación de la vagina (vaginitis)
- Escalofríos

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Dr. Héctor Casado  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Bañón  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



3 4 3 9

138

- Cansancio (fatiga)

*Algunos efectos secundarios son raros.*

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10 000 pacientes.

- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)

También se han observado casos de sensación de entumecimiento, hormigueo o escozor en los brazos o las piernas (neuropatía periférica), de erupción ampollosa (erupción vesiculoampollosa) y tos.

Si alguno de estos efectos secundarios lo afecta mucho, dígaselo al médico o a la enfermera.

#### *Pruebas de laboratorio*

Al realizarle análisis de sangre, el médico puede observar si aumentan las concentraciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST o fosfatasa alcalina), la creatina-quinasa (CPK), la glucosa en sangre, la creatinina sérica, la mioglobina o la lactato-deshidrogenasa (LDH) y puede comprobar si el tiempo de coagulación de la sangre es más prolongado o si existe un desequilibrio electrolítico.

Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, comuníquese al médico o a la enfermera.

#### **5- ¿Cómo se almacena CUBICIN?**

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. No congelar.

No utilizar después de la fecha que figura en el envase.

#### **6- Otra información**

Esta medicación ha sido prescrita únicamente para su enfermedad actual. No la dé a otras personas. No la use para otros problemas, a menos que su médico le indique hacerlo.

A fin de obtener los mejores resultados y reducir la posibilidad de aparición de efectos colaterales, es muy importante que usted tome esta medicación exactamente como su médico se lo ha indicado.

#### **7- Presentación**

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla de CUBICIN contiene 500 mg de polvo liofilizado para uso único con 10 mL de capacidad.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

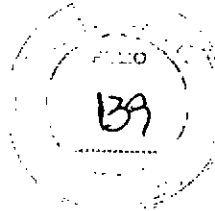
Dr Héctor Casado  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



3439



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Última revisión ANMAT:

**BPL: 09/01/2015**

**Tracking Number: 2014-PSB/GLC-0730-s**

*dy*

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

*Dr Héctor Casco*  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

*Alejandro Balonas*  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial