



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

DISPOSICIÓN Nº

4359

BUENOS AIRES, 03 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-002120-15-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN/ DAPTOMICINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA autorizado por el certificado Nº 52.370.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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 (ANMAT) Nº 6077/97.

Que a fojas 282 y 283 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos

MCh



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

DISPOSICIÓN N°

4359

Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN/ DAPTOMICINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por el Certificado N° 52.370, cuyos textos obran a fojas 127, 128 y 129; desglosándose la foja 127 para rótulos, y a fojas 39 a 67, 68 a 96 y 97 a 125; desglosándose las fojas 39 a 67 para prospectos.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 4302/05 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

MCR



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

DISPOSICIÓN Nº

4359

conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-002120-15-9

DISPOSICIÓN Nº

4359

Al *file*

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador 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° **4359**, a 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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial/ Genérico/s: CUBICIN/ DAPTOMICINA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4302/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006620-05-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
RÓTULOS Y PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 7567/14.	Para Rótulos fojas 127, 128 y 129; desglosándose la foja 127. Para Prospectos de fojas: 39 a 67, 68 a 96 y 97 a 125; desglosándose las fojas 39 a 67.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM A la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.370 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **03 JUN 2015**

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-002120-15-9

DISPOSICION N°

4359

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

435

03 JUN 2015



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**CUBICIN®
DAPTOMICINA**

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

FORMULA

Cada frasco-ampolla de CUBICIN® 500mg contiene:

Daptomicina.....500 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio.....c.s.p. pH 4,0 a 5,0

ACCION TERAPEUTICA

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

DESCRIPCION

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.

La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

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

Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllas con endocarditis infecciosa derecha, causadas por aislados sensibles.

La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

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

MS

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ 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 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 del 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 aislados 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.

La daptomicina se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (rango de enlace promedio: 90 a 93%), independientemente de la concentración.

M



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 vida media terminal en plasma en sujetos sanos, es de aproximadamente 7-9 horas.

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 radioactividad 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 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 (≥ 75 años de edad) y se los comparó con 11 controles sanos jóvenes (18-30 años de edad).

M

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 promedio AUC 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 [28]. 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 [29]. Los resultados de éstos estudios demostraron que las exposiciones en pacientes pediátricos (<12 años de edad) 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.

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 duplicaron o triplicaron 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).

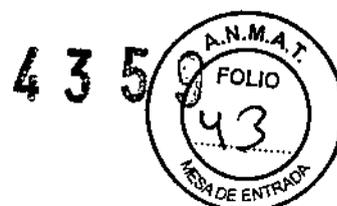
Pacientes obesos

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en seis obesos moderados (Índice de Masa Corporal [IMC] 25 – 39,9 Kg/m²) y seis obesos extremos (IMC ≥40 Kg/m²). 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.

MS

ORIGINAL



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.

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) para un máximo de duración de tratamiento de 14 días. 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 bacteriemia al inicio del estudio fueron excluidos.

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 1 Diagnóstico primario al inicio del estudio (población ITT^a)

Diagnóstico primario	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901	
	Cubicin® N=264	Comparador N=266	Cubicin® N=270	Comparador N=292
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Herida infectada	99 (38%)	116 (44%)	102 (38%)	108 (37%)
Absceso mayor	55 (21%)	43 (16%)	59 (22%)	65 (22%)
Úlcera diabética infectada	38 (14%)	41 (15%)	23 (9%)	31 (11%)
Otra úlcera infectada	33 (13%)	34 (13%)	30 (11%)	37 (13%)
Otra infección ^b	39 (15%)	32 (12%)	56 (21%)	51 (18%)

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.

Los objetivos primarios de eficacia fueron las tasas de eficacia clínica (curación o mejoría sin antibióticos adicionales necesarios) en la población con "intención de tratar modificada (MITT)" y en la población clínicamente evaluable (CE), en el test de curación (TOC). En ambos estudios, los criterios de no inferioridad pre-

MS

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ofc. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

especificados entre Cubicin® y comparador se cumplieron, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2 Tasas de éxito clínico en el TOC^a para poblaciones MITT y CE

Población	DAP-SST-9801			DAP-SST-9901		
	Cubicin®	Comparador	95%CI ^b	Cubicin®	Comparador	95%CI ^b
	N/n (%)	N/n (%)		N/n (%)	N/n (%)	
MITT ^c	140/215 (65.1%)	140/216 (64.8%)	-9.3, 8.7	179/213 (84.0%)	212/255 (83.1%)	-7.6, 5.8
CE ^d	158/208 (76.0%)	158/206 (76.7%)	-7.5, 8.9	214/238 (89.9%)	226/250 (90.4%)	-4.8, 5.8

- a: TOC: visita de Test de curación, 7-12 días después de la finalización del tratamiento del estudio.
- b: 95% intervalo de confianza (IC) en torno a la diferencia en las tasas de éxito (comparador - Cubicin®) sin corrección de continuidad. Para los grados de no-inferioridad cota del 95%: <10% requerida.
- c: Población MITT: Incluye todos los sujetos de la población ITT identificados al inicio del estudio con patógenos gram positivos
- d: Población CE: Incluye todos los sujetos de la población ITT que cumplan los siguientes criterios: se cumplen los criterios de la infección de estudio, la medicación del estudio es correcta y de duración adecuada, sin confusión antibióticos, evaluaciones clínicas necesarias realizadas.

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 3.

Tabla 3 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> meticilina-susceptible (MSSA) ^a	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina-resistente (MRSA) ^a	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-susceptible)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

a: Según lo determinado por el laboratorio central.

Bacteriemia/endocarditis por S. aureus

Los pacientes adultos con bacteriemia por S. aureus fueron incluidos en un estudio randomizado, multicéntrico, multinacional, de grupos abiertos paralelos, comparando Cubicin® (6 mg / kg IV cada 24 horas), con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina semi-sintética anti-estafilocócica (por ejemplo, nafcilina, oxácilina, cloxacilina, o flucloxacilina, de 2 g IV cada 4 horas por día). El tratamiento con el comparador fue combinado con gentamicina a 1 mg / kg cada 8 horas durante los primeros 4 días. Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas,



con cuerpos extraños intravasculares cuyo retiro no era previsto dentro de 4 días después del comienzo de la medicación del estudio, con neutropenia grave, con osteomielitis, con infecciones polimicrobianas del torrente sanguíneo, con la depuración de creatinina <30 mL / min, y con neumonía; fueron excluidos.

La duración del tratamiento del estudio se basó en el diagnóstico clínico del investigador. Los diagnósticos finales y evaluaciones de resultados en la visita de test de curación (6 semanas después de la última dosis de la medicación del estudio), fueron realizados por el Comité de Adjudicación para el tratamiento ciego, utilizando definiciones clínicas específicas en el protocolo, y un objetivo primario compuesto de eficacia de éxito clínico y microbiológico (poblaciones ITT, y por protocolo (PP)).

Un total de 246 pacientes adultos (124 Cubicin®, 122 comparador) con bacteriemia por *S. aureus* fueron randomizados. La población ITT (pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio) incluyó a 120 pacientes asignados a Cubicin® y 115 al comparador.

Las características demográficas fueron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se reportó en el 74% y el 76% de los pacientes en los grupos de Cubicin® y comparador, respectivamente. Más de un tercio de los pacientes en ambos grupos tenían diabetes mellitus. La incidencia de *S aureus* meticilina-resistente (MRSA) fue del 37,5% y del 38,3% para Cubicin® y comparador, respectivamente.

La duración del tratamiento fue similar en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento durante > 14 días, con el 23% y el 25% en los grupos con Cubicin® y comparador, respectivamente, en dosis de \geq 28 días.

Las tasas de éxito entre Cubicin® y comparador en la visita de TOC, fueron comparables, y cumplidos los criterios de no inferioridad pre-especificados; como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Tasas de éxito en el Test de curación en poblaciones ITT y PP, evaluadas por el Comité de Adjudicación (objetivos primarios)

Población	Tasa de éxito ^c n/N (%)		Diferencia: Cubicin® - Comparador (95% CI) ^d
	Cubicin® 6 mg/kg	Comparador	
ITT ^a	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (-10.2, 15.1)
PP ^b	43/79 (54%)	32/60 (53%)	1.1% (-15.6, 17.8)

a: Población ITT: Todos los pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

b: Población PP: Todos los pacientes ITT con estricta adherencia a la dosificación, horarios de visita, criterios de inclusión y de exclusión claves, y evaluaciones claves.

c: se define como un criterio de valoración compuesto, basado en los signos clínicos y síntomas de la infección, y el éxito microbiológico.

d: 95% de confianza (IC), en torno a la diferencia en las tasas de éxito (comparador-Cubicin®). Para el límite inferior de no inferioridad pre-especificado en delta de <20% requerido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Las tasas de éxito en el TOC, basado en el diagnóstico de patógenos de entrada y el diagnóstico final, para la población ITT se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5 Comité de Adjudicación de tasas de éxito en el Test de curación en el Estudio Bacteriemia/ Endocarditis por *S. aureus*, de acuerdo con el patógeno y el diagnóstico (Población: ITT)

Población	Tasa de éxito n/N (%)		Diferencia: Cubicin® - Comparador (95% Intervalo de confianza)
	Cubicin® 6 mg/kg	Comparador	
Patógenos basales			
MSSA	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-20.3, 12.3)
MRSA	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-7.4, 32.6)
Diagnóstico de entrada ^a			
Endocarditis infecciosa definida o posible	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-9.5, 19.3)
Endocarditis no infecciosa	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-32.4, 20.7)
Diagnóstico final			
Bacteremia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-23.9, 26.0)
Bacteremia complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (-11.8, 23.1)
Endocarditis infecciosa de lado derecho	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1.6% (-34.6, 31.3)
Endocarditis infecciosa de lado izquierdo	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11.1% (-45.2, 22.9)

a: De acuerdo a los criterios de Duke modificados

Dieciocho (18/120) de los pacientes tratados con Cubicin®, y diecinueve (19/116) de los pacientes del grupo tratado con comparador, murieron durante el estudio. Entre los pacientes con infecciones persistentes o recidivantes por *S. aureus*, 8 de 19 pacientes tratados con Cubicin®, y 7 de 11 pacientes tratados con comparador, murieron.

Entre todos los fracasos, los aislamientos de 6 pacientes tratados con Cubicin®, y 1 paciente tratado con vancomicina desarrollaron CIM crecientes (susceptibilidad reducida), mediante pruebas de laboratorio central durante o después de la terapia. La mayoría de los pacientes que fracasaron debido a la infección por *S. aureus* persistente o recidivante presentaban una profunda infección, y no recibieron una intervención quirúrgica necesaria (ver "ADVERTENCIAS").

Neumonía adquirida en la comunidad

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía (ver "ADVERTENCIAS").

Dos grandes estudios controlados de Cubicin® (DAP-CAP-00-05 y DAP-CAP-00-08), en neumonía adquirida en la comunidad (neumonía por inhalación), han demostrado que Cubicin® no es eficaz en esta indicación.

MS

ORIGINAL

4359



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 rabiomiolisis. 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 aquéllas 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 [30].

A las dosis de 50 y 75 mg / kg / día, con valores de C_{max} (Concentración Máxima) ≥ 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 ≥ 50 mg / kg / día, requiriendo la interrupción temprana en el día 19 (DPN). En el nivel de dosis de 25 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 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} de 62 microgramos / ml y 247 micro h / ml, respectivamente [30].

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*.

Estudios sobre la reproducción y teratogenicidad realizados en ratas y conejos no revelaron efectos sobre la fertilidad o funcionamiento reproductivo y tampoco evidencia de daño al feto. Sin embargo, la daptomicina puede cruzar la placenta en ratas preñadas.

No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes

Los estudios del desarrollo embrio/fetal 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, no se han realizado estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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”).

Infecciones de la sangre (bacteriemia) 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. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "Características farmacológicas", pero no puede hacerse una recomendación posológica.

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") [30].

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 (31,32):

Cubicin® 500 mg como infusión intravenosa en 30 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.

MB

ORIGINAL

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.

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 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.





ORIGINAL

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.

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.

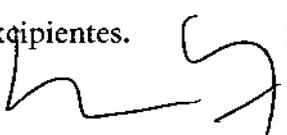
Se ha demostrado la compatibilidad de las siguientes sustancias cuando se coadministran con Cubicin® a través de la misma vía I.V. desde bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

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.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 AAARAFR0

ORIGINAL

7359



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 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.

Bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus*

En pacientes con bacteriemia/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 aislados. 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.

M

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.

Infecciones profundamente establecidas

Pacientes con infecciones profundamente establecidas deberán recibir cualquier intervención quirúrgica requerida sin demora (por ejemplo: desbridamiento, retiro de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo valvular).

Creatina Fosfoquinasa (CPK) y Miopatía

Se recomienda:

- La CPK plasmática deberá ser medida al inicio y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento en todos los pacientes.
- La CPK deberá ser medida más frecuentemente (por ejemplo: cada 2-3 días al menos durante las primeras dos semanas de tratamiento) en pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar miopatía. Por ejemplo, paciente con algún grado de disfunción renal (depuración de creatinina < 80 ml/min), incluyendo aquellos pacientes en hemodiálisis, y en aquellos pacientes que estén tomando otros medicamentos que se sabe están asociados a miopatía (por ejemplo: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina)

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Sobre la base de las reacciones adversas reportadas, se presume que Cubicin no afecta la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

PRECAUCIONES**Efectos músculo-esqueléticos**

Se han reportado incrementos de los niveles de CPK, dolor muscular, debilidad y/o rhabdomiólisis 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 ($\geq 10\%$ ULN).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Aprobado

ORIGINAL

- Se debe tener en consideración la suspensión temporaria de fármacos asociados con rabiomilosis, 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") [30].

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.

Obesidad

En pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² pero con depuración de creatinina > 70 ml/min, el área bajo la curva (AUC) de daptomicina fue significativamente incrementada (promedio 42% más elevada) comparada con los controles en pacientes no-obesos. Hay limitada información en la seguridad y eficacia de daptomicina en los pacientes con marcada obesidad. Se recomienda mucha precaución en éstos pacientes. Sin embargo, actualmente no hay evidencia que se requiera una reducción en la dosis.

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

El citocromo P450 (CYP 450) interviene poco o nada en el metabolismo de la daptomicina. No es de esperar que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas relacionadas con el CYP 450.

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 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 embrio/fetal 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

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 hepatobiliares

Rara: ictericia.

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, calor local, astenia.

Poco frecuentes: fatiga, enfriamiento.

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

ORIGINAL

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.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiolisis*.

Estudios de laboratorio

Aumento de la mioglobina.

*Ver Advertencias

SOBREDOSIFICACION

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 a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACION

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Tras la reconstitución: la solución reconstituída en el vial es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y durante 48 horas en

MB

ORIGINAL

4359



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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.370

®Marca Registrada

Elaborado en:

Cubicin® 500mg: Hospira Inc. - Kansas, Estados Unidos.
OSO Biopharmaceuticals Manufacturing - LLC, New Mexico, Estados Unidos

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

BPI: 09/01/2015

Tracking number: 2014-PSB/GLC-0730-s

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4536



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**CUBICIN®
DAPTOMICINA**

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión
Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

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 prescrito 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 de Cubicin® 500mg 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

M

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

2353



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 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

M



alérgica, como sibilancias dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, el cuello y la garganta, sarpullido y urticaria, y fiebre (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS" de este prospecto si desea más información).

- Sensibilidad, dolor o debilidad muscular (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS" 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®.
- 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, indíquesele 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

MB



tratamiento con Cubicin®. Es posible que el médico decida no administrar Cubicin® o suspender provisionalmente la administración de estatinas.

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

MB

ORIGINAL

73



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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648, (011) 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)
- Ansiedad o angustia
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial alta o baja
- Dolor abdominal

MB

ORIGINAL

43



- 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 (parestias)
- 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
- 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)

B

ORIGINAL

437



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°C a 8°C. No congelar.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

*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*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.370
®Marca Registrada

M

- 7 -

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4359



Elaborado en:

Cubicin® 500mg: Hospira Inc. - Kansas, Estados Unidos.
OSO Biopharmaceuticals Manufacturing - LLC, New Mexico, Estados Unidos

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 09/01/2015
Tracking Number: 2014-PSB/GLC-0730-s

MB

- 8 -

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sergio Imirtzian".

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4359



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

CUBICIN®

DAPTOMICINA

500 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

Fórmula

Cada frasco-ampolla de CUBICIN® 500mg contiene:

Daptomicina.....500 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio.....c.s.p. pH 4,0 a 5,0

Posología

Según prescripción médica.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 52.370

Contenido

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Hospira Inc., Kansas, Estados Unidos.

OSO Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC, New Mexico, Estados Unidos.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina

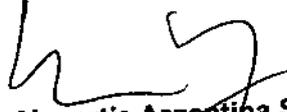
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

MB


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado