



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Disposición

Número: DI-2018-91-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-1110-001086-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001086-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA, DAPTOMICINA 500 mg, aprobada por Certificado N° 52.370.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA, DAPTOMICINA 500 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-29283329-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-29283553-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.370, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001086-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.05 09:11:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

CUBICIN®

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

Pacientes adultos (\geq 18 años de edad) y pediátricos (1 a 17 años de edad) con 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)

Pacientes adultos con 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

Jose Nerolle
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandra Balonas
06-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L. DERM#ANMAT

C Confidencial



1140

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 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

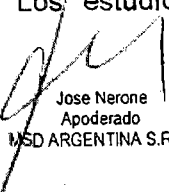
Relación farmacocinética / farmacodinamia

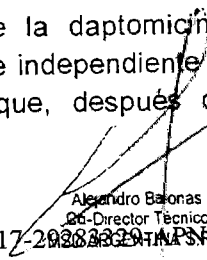
La daptomicina muestra una actividad bactericida rápida dependiente de la concentración contra las bacterias gram positivas tanto en sistemas *in vitro* como en modelos animales *in vivo*.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Baonias
CS-Director Técnico
IF-2017-2038339-APN-DERM#ANMAT

C Confidencial



115

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. Hubo una tendencia hacia la disminución del enlace a proteínas séricas (rango de enlace promedio: 84 a 88%) en sujetos adultos con compromiso renal significativo ($CL_{CR} < 30$ mL/min), incluidos los que están en diálisis.

La unión a proteínas de la daptomicina en sujetos adultos 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.

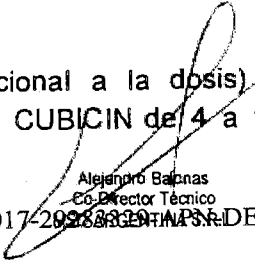
La depuración plasmática de la daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 ml/h/kg y su depuración renal oscila entre 4 y 7 ml/h/kg.

En un estudio de eliminación realizado en sujetos adultos 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


Jose Marchis
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balinas
Co. Director Técnico
IF-2017-20268391-APN-
DERM#ANMAT

C Confidencial



mg/kg administradas por infusión intravenosa de 30 minutos durante un período de hasta 14 días en adultos. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan a partir de la tercera dosis diaria.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

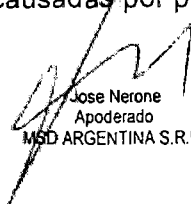
Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 12 sujetos de edad avanzada sanos (≥ 75 años de edad) y se los comparó con 11 controles sanos jóvenes adultos (18-30 años de edad).

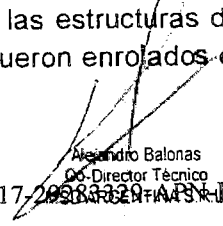
Después de la administración de una dosis de 4 mg/kg durante un período de infusión intravenosa de 30 minutos, la depuración promedio total de la daptomicina fue aproximadamente 35% menor y el AUC promedio fue aproximadamente 58% mayor, en pacientes de edad avanzada, comparados con sujetos jóvenes adultos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

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos fue evaluada en 3 estudios farmacocinéticos de dosis única. Luego de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN, el clearance total y la vida media de eliminación de daptomicina en adolescentes (12-17 años de edad) con infección por Gram-positivos fue similar a los adultos. Luego de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN, el clearance de daptomicina en niños de 7-11 años de edad con infección por Gram-positivos fue mayor que para los adolescentes mientras que la vida media de eliminación fue menor. Luego de una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg de CUBICIN, el clearance total y la vida media de eliminación en niños de 2-6 años de edad fueron similares para las diferentes dosis, el clearance total fue mayor en comparación con los adolescentes mientras que la vida media de eliminación fue menor. Luego de una dosis única de 6 mg/kg de CUBICIN, el clearance y la vida media de eliminación de daptomicina en infantes de 13-24 meses fueron similares que para los niños de 2-6 años de edad que recibieron dosis únicas de 4-10 mg/kg. Los resultados de estos estudios muestran que las exposiciones (AUC) en pacientes pediátricos para las diferentes dosis son generalmente menores en comparación con los adultos a dosis comparable.

Se realizó un estudio fase 4 (DAP-PEDS-07-03) para determinar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (1-17 años de edad, inclusive) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel causadas por patógenos Gram-positivos. Los pacientes fueron enrolados en 4


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
D.S. Director Técnico
IF-2017-2938329-APN/DERM#ANMAT

C Confidencial



117

grupos, los que recibieron dosis de 5 a 10 mg una vez al día de CUBICIN por vía intravenosa.

Luego de la administración de dosis múltiples, la exposición de daptomicina fue similar para los diferentes grupos etarios luego de un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad, con una media $AUC_{0-24 h}$ que va de 387 a 466 mcg.hr/ml y una C_{max} media que va de 62.4 mcg/ml a 81.9 mcg/ml. La vida media de eliminación varía de 3.8 a 5.3 horas para los diferentes grupos etarios mientras que el clearance medio en estado estacionario varía de 13.3 a 21.5 ml/hr/kg. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis fueron consistentes con aquellas alcanzadas en adultos en un estudio de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (dosis de 4 mg/kg una vez al día para adultos).

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 adultos 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.

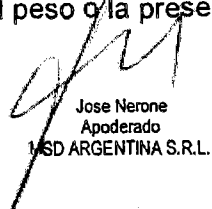
Compromiso hepático

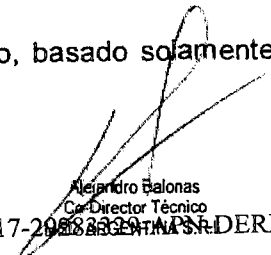
Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 10 sujetos adultos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) y comparado con voluntarios adultos sanos (n=9) coincidió en género, edad y peso. La farmacocinética de daptomicina no se vio alterada en sujetos con deterioro hepático moderado. No 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 adultos obesos moderados (Índice de Masa Corporal [IMC] 25 – 39,9 kg/m²) y seis adultos 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 el peso o la presencia de obesidad.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
IF-2017-2082339-PS-~~DERM~~ANMAT

C Confidencial



118

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.

Ensayos clínicos

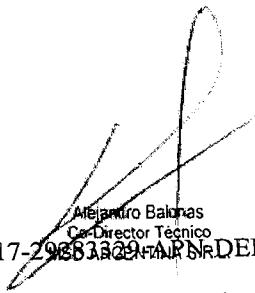
Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel.

Los pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y de las estructuras de la piel (lcPEP) fueron incluidos en dos estudios randomizados, multicéntricos multinacionales, de grupos paralelos, en doble ciego para 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 bacteriemia 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. Las co-morbilidades incluían diabetes mellitus y enfermedad vascular periférica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balinas
Co-Director Técnico
IF-2017-2985339-MAIN-DRM#ANMAT

C Confidencial



119

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

Diagnóstico primario	Pacientes (Daptomicina / Comparador*)		
	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 ^b	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, nafcillina, oxacillina, cloxacillina, or flucloxacillina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

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

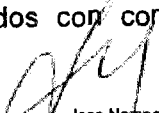
b: La mayoría de los casos fueron clasificados posteriormente como celulitis complicada, abscesos mayores o infecciones en heridas traumáticas.

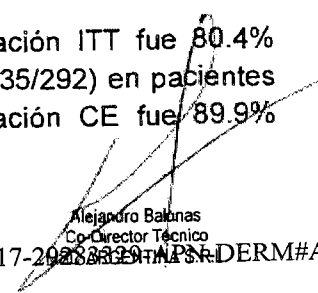
El estudio 9801 fue llevado a cabo principalmente en Estados Unidos y Sudáfrica mientras que el estudio 9901 fue realizado en otros países (fuera de Estados Unidos). Ambos estudios fueron similares en cuanto a diseño pero difieren en las características del paciente, incluyendo historial de diabetes 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%


Jose Nazare
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balinas
Co-Director Técnico
IF-2017-20233991-1 P.N. DERM#ANMAT

C Confidencial



130

(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 Csssi (infecciones de la piel y de las estructuras de la piel) (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%)

* Comparador: vancomicina (1 g IV q12h) o una penicilina semisintética antiestafilocócica (por ejemplo, nafcillina, oxacillina, cloxacillina, or flucloxacillina; 4 to 12 g/día IV en dosis divididas).

a: Según lo determinado por el laboratorio central.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad)

El estudio de infecciones de la piel y estructuras de la piel en pacientes pediátricos fue un estudio prospectivo, multicentrico, randomizado y comparativo.

El estudio incluyó un total de 396 pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con infecciones de la piel y estructuras de la piel causadas por patógenos Gram positivos. Los pacientes que se sabía que tenían bacteriemia, osteomielitis, endocarditis, y neumonía de base fueron excluidos. Los pacientes fueron agrupados en cuatro grupos según su rango etario y se les administró la dosis acorde a la edad una vez al día por hasta 14 días. Los diferentes grupos etarios y dosis evaluadas fueron las siguientes: adolescentes (12 a 17 años) tratados con 5 mg/kg de CUBICIN (n=113), niños (7 a 11 años) tratados con 7 mg/kg de CUBICIN

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Baigón
Co-Director Técnico
IF-2017-29283627-PS-1-
DERM#ANMAT

C Confidencial



124

(n=113), niños (2 a 6 años) tratados con 9 mg/kg de CUBICIN (n=125) y lactantes (1 a <2 años) tratados con 10 mg/kg (n=45).

Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 a recibir CUBICIN o un estándar de cuidado (standard of care, SOC) como comparador que podía ser terapia intravenosa con vancomicina, clindamicina o una penicilina semisintética anti-estafilocócica (nafcilina, oxacilina o cloxacilina). Los pacientes podían cambiar a terapia oral luego de que se demostrara una mejoría clínica (no se requería una dosis mínima IV).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad de CUBICIN.

El resultado clínico se determinó por una resolución o mejora de los síntomas al final del tratamiento (EOT), 3 días después de la última dosis y por la prueba de curación (TOC), 7-14 días después de la última dosis.

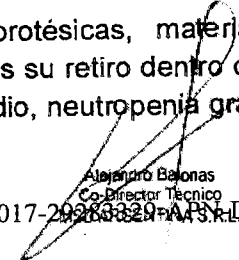
Los resultados observados por el investigador se verificaron de manera ciega. De los 396 pacientes randomizados en el estudio, 389 fueron tratados con CUBICIN o un comparador e incluidos dentro de la población ITT (población con intención de tratar). De estos pacientes, 257 fueron randomizados al grupo que recibió CUBICIN y 132 al grupo comparador. Aproximadamente el 95% de los pacientes cambiaron luego a una terapia oral siendo el cambio realizado como media al día 4, dentro de un rango de 1 a 14 días. Los índices de éxito clínico determinados al día 7-14 luego de la última dosis de la terapia (IV y oral) (visita TOC, test of cure) fueron 88% (227/257) para CUBICIN y 86% (114/132) para comparador.

Bacteriemia/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 a 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,


Jose Nerina
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20263329-APN-**DERM**#ANMAT

C Confidencial



122

osteomielitis conocida, 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 ≥ 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 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 ≥ 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 metilina 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%) Sin endocarditis. De los 37 pacientes con un diagnóstico de inicio de endocarditis definida, todos (100%) tuvieron un diagnóstico final de la endocarditis infecciosa, y de los 144 pacientes

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

C Confidencial



123

con un diagnóstico de inicio 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 Sin endocarditis, 1 (2%) tuvo un diagnóstico final de endocarditis infecciosa según lo evaluado por la comisión de adjudicación.

En la población ITT, hubo 182 pacientes con bacteriemia y 53 pacientes con endocarditis infecciosa según lo evaluado 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 sin endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados.

La bacteriemia 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.

La definición de endocarditis infecciosa unilateral derecha (RIE) que se utiliza en el estudio clínico fue endocarditis definida o posible de acuerdo con los criterios de Duke modificados y sin evidencia ecocardiográfica 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 ≥ 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 coprimarias en el ensayo fueron las tasas de éxito del Comité de Adjudicación de la prueba de la visita de curación (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 fueron 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 fueron 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]).

Jose Nerofe
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alfonso Balones
Cofundador Técnico
IF-2017-20883329-ANMAT
DERM#ANMAT

C Confidencial

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) [†]
Patógeno de base			
<i>S. aureus</i> susceptible a la metilicina	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-22.6, 14.6) [‡]
<i>S. aureus</i> resistente a la metilicina	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-10.2, 35.5) [‡]
Diagnóstico de entrada [§]			
Endocarditis infecciosa definida o posible	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-11.6, 21.4) [‡]
Endocarditis no infecciosa	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-36.2, 24.5) [‡]
Diagnóstico final			
Bacteremia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-31.7, 33.9) [¶]
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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alfonso Babilas
Cg-Director Técnico
IF-2017-2923320-1-APN-
DERM#ANMAT

C Confidencial



125

endocarditis, así como 15/92 pacientes tratados con daptomicina y 11/90 pacientes tratados con comparador con bacteriemia.

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 bacteriemia 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 por *S. aureus* según lo 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 paciente tratado con vancomicina desarrollaron aumento de CMIs (susceptibilidad reducida) en los testeos de laboratorio durante o después de la 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

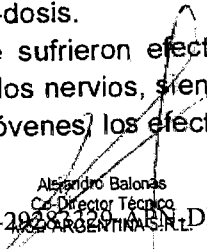
En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con efectos sobre el sistema músculo-esquelético. Sin embargo, no hubo cambios sobre la musculatura cardíaca o lisa. Los efectos sobre el sistema músculo-esquelético se caracterizaron por cambios microscópicos degenerativos/ regenerativos 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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2928-20 AN DERM#ANMAT



126

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 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. CUBICIN debe ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial supera el riesgo posible.

Los estudios del desarrollo embriofetal y de teratología realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/kg, aproximadamente 2 y 4 veces la dosis

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balones
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20284229-APN/DERM#ANMAT

C Confidencial



recomendada 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 periodo 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 periodo 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").

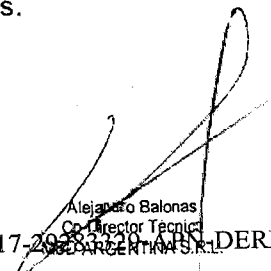
Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad)

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

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel se muestra en la siguiente tabla. CUBICIN debe ser administrado intravenosamente como un inyección con cloruro de sodio 0.9% una vez cada 24 hs por hasta 14 días. A diferencia de los adultos, CUBICIN no debe ser administrado mediante inyección por un periodo de 2 minutos en pacientes pediátricos.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2928-2018-APB-DE-
DERM#ANMAT

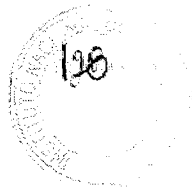


Tabla - Dosis recomendada de CUBICIN en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel, basado en la edad.

Edad	Posología*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 30 minutos	Hasta 14 días
7 a 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 60 minutos	

* Dosis recomendada para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CUBICIN en pacientes pediátricos para las infecciones de la sangre causadas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia).

Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia de CUBICIN en pacientes pediátricos con infecciones de la piel y estructuras de la piel asociadas con infecciones de la sangre.

Poblaciones especiales

Compromiso renal

Daptomicina se elimina principalmente por vía renal; por lo tanto, se recomienda una modificación del intervalo entre dosis en pacientes adultos 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 adultos 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 adultos en hemodiálisis pueden ser tratados 3 veces por semana. Cuando sea posible, CUBICIN deberá ser administrado luego de la hemodiálisis los días de hemodiálisis.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balinas
Co-Director Técnico
IF-2017-20283329-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT

C Confidencial



129

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

En pacientes adultos con compromiso renal, tanto la función renal como los niveles de CPK deberán ser monitoreados con una frecuencia mayor a la semanal. No se ha establecido el régimen posológico de CUBICIN para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

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

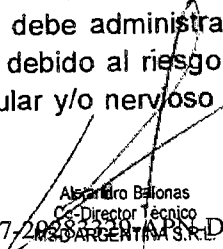
La seguridad y eficacia de CUBICIN en pacientes de 1 a 17 años de edad está soportada con evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos y datos adicionales obtenidos de un estudio prospectivo en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con infecciones de la piel y estructuras de la piel.

En estudios clínicos, se administró CUBICIN intravenosamente a 317 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad). Los estudios farmacocinéticos incluyeron un total de 61 pacientes pediátricos 256 pacientes pediátricos adicionales recibieron CUBICIN en un estudio prospectivo de infecciones de la piel y estructuras de la piel (DAP-PEDS-07-03).

La seguridad y eficacia de CUBICIN no ha sido estudiada adecuadamente en estudios prospectivos con pacientes pediátricos con infecciones de la sangre (bacteriemia) o con infecciones de la piel y estructuras de la piel asociadas a infecciones de la sangre.

CUBICIN tampoco ha sido estudiado en pacientes pediátricos con otras infecciones bacterianas. A pesar de que los datos farmacocinéticos recolectados en infantes menores a 12 meses de edad son limitados, no debe administrarse CUBICIN a pacientes pediátricos menores a 1 año de edad debido al riesgo de efectos potenciales sobre los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-208720-APN-
DERM#ANMAT

C Confidencial



130

sea periférico y/o central) que se observaron en los perros neonatales (ver "Datos e 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:

Adultos

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.

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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
IF-2017-2926-AR-PS-PR-~~DERM~~#ANMAT

C Confidencial



131

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.

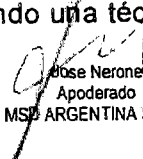
7- Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 o de menor diámetro.

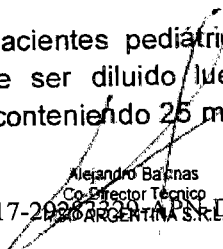
Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infusión intravenosa por un periodo de 30 o 60 minutos.

- Para la infusión IV por un período de 30 minutos en pacientes pediátricos, CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe ser diluido luego, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión IV de 50 ml conteniendo solución de cloruro de sodio 0.9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 1.67 ml/min por un período de 30 minutos.

- Para la infusión IV por un período de 60 minutos en pacientes pediátricos, CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe ser diluido luego, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión IV conteniendo 25 ml de


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Baisnas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L. DERM#ANMAT

C Confidencial



B2

solución de cloruro de sodio 0.9%. La tasa de infusión debe mantenerse a 0.42 ml/min por un período de 60 minutos.

- A diferencia de los adultos, CUBICIN no debe ser administrado mediante inyección de 2 minutos e n pacientes pediátricos.

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).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

C Confidencial



133

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 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

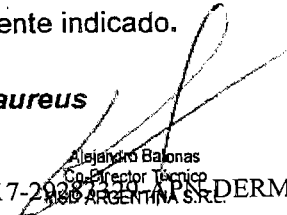
Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que han recibido CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los reportes asociados con CUBICIN, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, y la presencia de infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizada. En 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*


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2038-1441-PS-DE-
DERM#ANMAT

C Confidencial



134

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.

PRECAUCIONES


Efectos músculo-esqueléticos

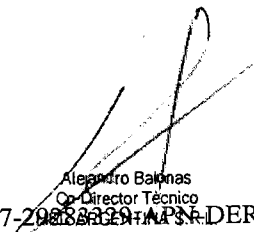
Se han reportado incrementos de los niveles de CPK, dolor muscular, debilidad y/o rabdomiólisis durante la terapia con CUBICIN (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se recomienda:

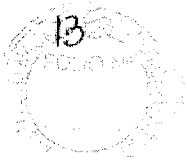
- Monitorear a los pacientes que reciben CUBICIN para detectar desarrollo de dolor o debilidad muscular, particularmente en las extremidades distales.
- En los pacientes que reciben CUBICIN, se deberá medir los niveles de CPK al inicio y con intervalos frecuentes (al menos semanalmente), y con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo reciente o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes adultos 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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Barinas
Co-Director Técnico
IF-2017-2988329-APN-
DERM#ANMAT

C Confidencial



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.

Interferencia con estudios serológicos

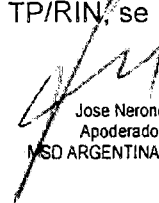
Interacciones entre la droga y estudios de laboratorio

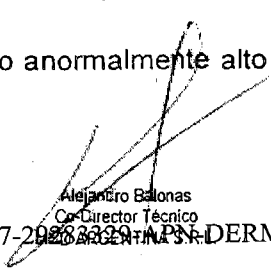
Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una elevación de la razón internacional normalizada (RIN) cuando se utilizan ciertos agentes recombinantes de tromboplastina en estudios (ver "Interacciones del fármaco-pruebas de laboratorio).

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:


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Ballonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20283399-A-PN-DERM#ANMAT

C Confidencial



136

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 adultos. 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 periodo 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.

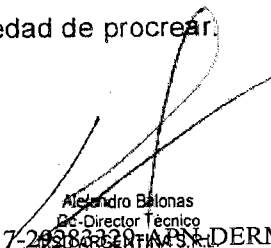
La experiencia de la administración concomitante de CUBICIN y warfarina es limitada. No se han llevado a cabo estudios de CUBICIN con anticoagulantes diferentes a la warfarina. La actividad anticoagulante en pacientes que reciben daptomicina y warfarina debe monitorearse durante los primeros días posteriores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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Dc-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-26983329-APN-SECRETARIA-#ANMAT

C Confidencial



137

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

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.

Jose Nerone
Acreditado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
IF-2017-20233-2017-MS-PR-
DERM#ANMAT

C Confidencial



130

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, pirexia, astenia.

Poco frecuentes: fatiga, escalofríos.

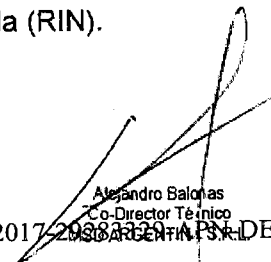
Datos de laboratorio

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20382329-PS- DERM#ANMAT

C Confidencial



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, neumonía organizada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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


Jose Nerone
Aporado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Falcones
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2038-00000-APN-DEPM-#ANMAT

C Confidencial



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**


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
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Abr/2017

S-CCDS-MK3009-I-032017


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


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

C Confidencial



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29283329-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 1110-1086-17-6 certif 52370

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



141

**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, ya que contiene información importante para usted. 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.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20963761-AN-DE-
DERM#ANMAT

C Confidencial



142

¿Para qué se usa CUBICIN?

CUBICIN se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (edades comprendidas entre 1 y 17 años) 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*.

Según el tipo de infección(es) que padezca, es posible que su médico también le recete otros antibacterianos mientras reciba el tratamiento con CUBICIN.

¿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 o al hidróxido de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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.

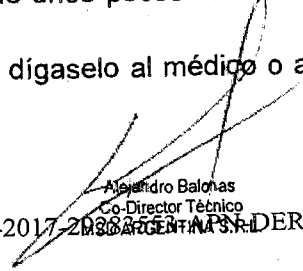
Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir 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).
- Ocasionalmente, los pacientes que reciban CUBICIN pueden desarrollar una mayor sensibilidad, dolor o debilidades musculares. Informe a su médico si esto sucede. Su médico se asegurará de que se le realice un análisis de sangre y le aconsejará si es recomendable o no que siga usando CUBICIN. Los síntomas desaparecen generalmente en el plazo de unos pocos días tras la supresión del tratamiento con CUBICIN.

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


Jose Nerone
Ejemplar
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2038-PS-~~DERM~~ANMAT

C Confidencial



143

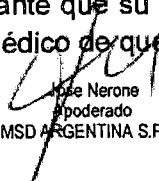
Si usted sufre cualquiera de los signos o síntomas siguientes, dígaselo al médico de inmediato:

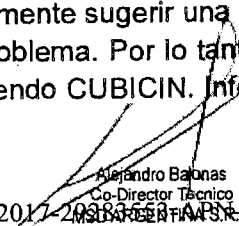
- Se han registrado reacciones alérgicas agudas y graves con casi todos los antibacterianos, incluido CUBICIN. Póngase de inmediato en contacto con el médico o la enfermera si usted padece síntomas indicativos de una reacción alérgica, como respiración jadeante, dificultad respiratoria, hinchazón de 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.
- 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, indíqueselo al médico, que decidirá si es necesario que usted continúe o no con el tratamiento.
- Diarrea, sobre todo si observa la presencia de sangre o moco en heces o si la diarrea se vuelve grave o dura mucho.
- 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.

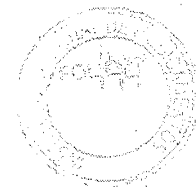
Antes de iniciar el tratamiento, el médico le realizará análisis de sangre para comprobar la salud de sus músculos, y los repetirá con frecuencia durante el tratamiento con CUBICIN.

CUBICIN puede interferir con pruebas de laboratorio que miden la capacidad de coagulación de su sangre. Los resultados pueden aparentemente sugerir una mala coagulación, a pesar de que de hecho no exista ningún problema. Por lo tanto es importante que su médico tenga en cuenta que está recibiendo CUBICIN. Informe a su médico de que está en tratamiento con CUBICIN.


Jose Nerone
Ejemplar
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-20383568-APN-#DERM#ANMAT

C Confidencial



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:

- Medicamentos llamados estatinas o fibratos (para bajar el colesterol) o ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de órganos o para otras patologías, por ejemplo artritis reumatoide o dermatitis atópica). Es posible que aumente el riesgo de efectos adversos musculares en caso de que tome alguno de estos medicamentos (y otros que pueden afectar los músculos) durante el tratamiento con CUBICIN. Su médico puede decidir no administrarle CUBICIN o interrumpir temporalmente el tratamiento con el otro medicamento.
- Medicamentos para aliviar el dolor llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores de la COX-2 (por ejemplo celecoxib). Estos pueden interferir con la eliminación de CUBICIN por el riñón.
- Anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina), que son medicamentos que previenen la coagulación de la sangre. Puede ser necesario que su médico le controle los tiempos de 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

CUBICIN no se debe administrar a niños menores de un año de edad, estudios en animales han demostrado que este grupo de edad puede experimentar efectos adversos severos.

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.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-29982-APN-DEMA-
DERM#ANMAT

C Confidencial



145

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.

En adultos, 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 periodo de cerca de 30 minutos. Se recomienda la misma dosis para personas mayores de 65 años, siempre que sus riñones funcionen correctamente.

Niños y adolescentes (1 a 17 años de edad)

Las dosis recomendadas en niños y adolescentes (1 a 17 años) que están siendo tratados por infecciones en la piel dependerán de la edad del paciente. Estas dosis se muestran en la siguiente tabla.

Grupo de edad	Dosificación	Duración del tratamiento
12 a 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas por infusión durante 30 minutos	Durante un máximo de 14 días
7 a 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas por infusión durante 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas por infusión durante 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas por infusión durante 60 minutos	

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 Nerolte
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balóns
Co-Director Técnico
IF-2017-2098-AR-PR-ANMAT

C Confidencial



146

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

Un tratamiento completo para infecciones de la piel se prolonga normalmente entre 1 y 2 semanas. Su médico decidirá la duración de su tratamiento para las infecciones de la sangre o del corazón y para las infecciones de la piel.

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.

Efectos adversos graves muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

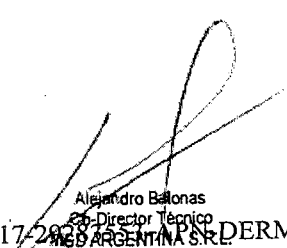
Durante la administración de CUBICIN se han registrado algunos casos de reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas graves, incluidas la anafilaxia, angioedema, erupción cutánea farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))

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:

- Dolor o presión en el pecho
- Erupción cutánea con formación de ampollas, que a veces afecta a la boca y genitales,
- Inflamación alrededor de la garganta
- Pulso rápido o débil
- Respiración jadeante
- Fiebre
- Escalofrío o temblor
- Sofocos
- Mareo


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Ballonas
Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2934001-PS-DERM#ANMAT

C Confidencial



147

- Desmayo
- Sensación metálica al gusto

Si usted sufre de dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular sin motivo aparente, avise al médico sin demora. En casos muy raros (en menos de 1 de cada 10.000 pacientes) los problemas musculares pueden ser graves; la desintegración muscular (rabdomiólisis) puede dar por resultado una lesión renal.

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

Se ha comunicado una alteración pulmonar rara pero potencialmente grave denominada neumonía eosinofílica en pacientes tratados con CUBICIN, mayoritariamente después de más de 2 semanas de tratamiento. Los síntomas pueden incluir dificultad respiratoria, aparición de tos o empeoramiento de la misma, o aparición de fiebre o empeoramiento de la misma. Si padece estos síntomas, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Si padece manchas en la piel llenas de líquido o elevadas, sobre un área limpia de su cuerpo, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

A continuación se describen los efectos adversos comunicados más frecuentemente:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10)

- Infecciones por hongos, tales como aftas (úlceras bucales)
- 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
- Estreñimiento
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Flatulencia

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2938257-APN-
DERM#ANMAT

C Confidencial



140

- 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


A continuación se describen otros efectos adversos que se pueden producir tras el tratamiento con CUBICIN

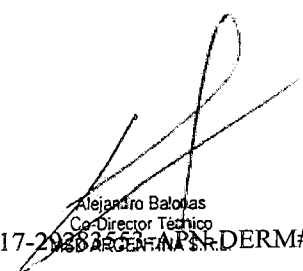
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- 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)
- Temblor
- Latido cardíaco irregular
- Rubor o sofocos
- Indigestión (dispepsia)
- Urticaria
- Dolor articular
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Inflamación de los músculos (miositis)
- Trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal
- Inflamación e irritación de la vagina (vaginitis)
- Dolor o debilidad generalizados, cansancio (fatiga)
- Niveles elevados de azúcar en sangre, creatinina sérica, mioglobina o lactato deshidrogenasa (LDH), aumento del tiempo de coagulación de la sangre o desequilibrio de sales, en análisis de sangre.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- Aumento del tiempo de protrombina


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


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

C Confidencial

IF-2017-2038-2018-PS-DERM#ANMAT



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

Colitis asociada a antibacterianos, incluyendo colitis pseudomembranosa (diarrea grave o persistente conteniendo sangre y/o moco, asociado con dolor abdominal o fiebre).

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.

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

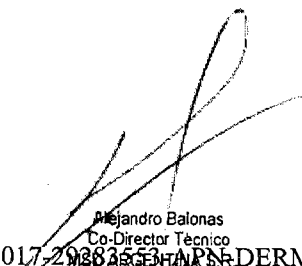
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

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

Última revisión ANMAT:

EMA: WC50036049


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-2983553-APN-DERM#ANMAT

C Confidencial



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29283553-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 1110-1086-174-6 certif 52370

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica