



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 2557

BUENOS AIRES, 20 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020276-09-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN INTRAVENOSA 350mg – 500mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 5904/96.

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

Que a fojas 583 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 25571

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, aprobada por Certificado N° 52.370 y Disposición N° 4302/05, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 505 a 517, 518 a 530 y 531 a 543, para la concentración: 350mg y de fojas 544 a 556, 557 a 569 y 570 a 582, para la concentración: 500mg.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4302/05 los prospectos autorizados por las fojas 505 a 517 y 544 a 556, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.370 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2557**

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020276-09-4

DISPOSICION N°

js

2557

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **25571** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.370 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN INTRAVENOSA 350mg – 500mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 7443/07.-	Prospectos de fs. 505 a 517, 518 a 530 y 531 a 543, para la concentración 350mg, corresponde desglosar de fs. 505 a 517. Prospectos de fs. 544 a 556, 557 a 569 y 570 a 582, para la concentración: 500mg, corresponde desglosar de fs. 544 a 556.-



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.370 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días.....**20 MAY 2010**.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-020276-09-4

DISPOSICIÓN N°

js

2557

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

2557

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis



**CUBICIN®
DAPTOMICINA**

Polvo liofilizado para inyección o infusión intravenosa
Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

FORMULA

Cada frasco-ampolla contiene:
Daptomicina.....350 mg
Excipientes: Hidróxido de sodio.....c.s.p. pH 4,0 a 5,0

ACCION TERAPEUTICA

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

DESCRIPCION

Cubicin® contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico.

INDICACIONES

Cubicin® está indicado en el adulto para el tratamiento de las siguientes infecciones:

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

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (IcPEP) causadas por aislados sensibles Gram-positivos. La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

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

Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllas con endocarditis infecciosa derecha, causadas por aislados sensibles. La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

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

- 1 -

Novartis Argentina S.A.
Ema Eisa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada

2557



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES:

Farmacodinamia

La daptomicina pertenece a la clase de antibióticos de los lipopéptidos cíclicos. La daptomicina es un producto natural que tiene utilidad clínica para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias aerobias Gram-positivas. El espectro de la actividad *in vitro* de daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patogénicas Gram positivas clínicamente más relevantes. La daptomicina retiene potencial contra bacterias Gram positivas resistentes a los antibióticos incluyendo bacterias resistentes aisladas a meticilina, vancomicina y linezolida.

Mecanismo de acción

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

Mecanismos de Resistencia

Hasta el momento no se han identificado mecanismos de resistencia a la daptomicina. 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 antibióticos.

Se han informado disminuciones emergentes de la susceptibilidad en aislados de *S. aureus* y enterococos luego de la terapia con Cubicin®.

Relación Farmacocinética / Farmacodinamia

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

Interacciones con otros antibióticos

Los estudios *in vitro* investigaron las interacciones de la daptomicina con otros antibióticos. 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 aislados de estafilococos (incluidos algunos aislados resistentes a la meticilina) y enterococos (incluidos algunos aislados resistentes a la vancomicina).

Farmacocinética

Características generales

Absorción

La farmacocinética de la daptomicina es lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo para las dosis diarias únicas de Cubicin® de 4 a 12 mg/kg administradas durante un período de hasta 14 días. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan a partir de la tercera dosis diaria.

Distribución

2557



El volumen de distribución en el estado estacionario de la daptomicina es aproximadamente de 0,1 l/kg en voluntarios sanos adultos, e independiente de la dosis. Los estudios realizados en ratas han mostrado que, después de la administración en dosis únicas o 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: 83,5 a 87,6%) en sujetos con insuficiencia renal significativa ($CL_{CR} < 30$ mL/min, incluidos los que están en hemodiálisis).

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

Metabolismo

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 , la radiactividad total en plasma fue similar a la concentración determinada mediante ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, determinados por la diferencia en las concentraciones radiactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En otro estudio, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron cantidades mínimas de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en orina. No se ha identificado el sitio de metabolismo.

Eliminación

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

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

En un estudio de eliminación utilizando material radiomarcado, se recuperó el 78% de la dosis administrada en la orina, sobre la base de la radioactividad total (aproximadamente 52% de la dosis basada en concentraciones microbiológicamente activas), y 6% de la dosis se recuperó de las heces sobre la base de la radioactividad total.

Poblaciones especiales

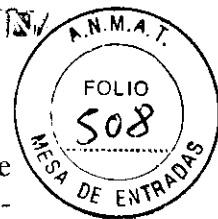
Ancianos

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

Después de la administración intravenosa de dosis de 4 mg/kg, el clearance promedio total de la daptomicina se redujo aproximadamente 35% y el promedio $AUC_{0-\infty}$ aumentó aproximadamente 58%, en pacientes de edad avanzada, comparados con sujetos jóvenes sanos. No existen diferencias en C_{max} .

2557

ORIGIN



Niños y adolescentes (<18 años)

La farmacocinética de la daptomicina luego de una dosis única de 4 mg/Kg de Cubicin® fue evaluada en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones gram-positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años fue similar al de los adultos sanos, aunque la exposición fue reducida. En los dos grupos más jóvenes (7 a 11 años y 2 a 6 años), la exposición (AUC y $C_{máx}$) y la vida media de eliminación disminuyó resultando en un aumento del clearance comparados con los adolescentes. La eficacia no fue valorada en este estudio.

Pacientes obesos

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en seis obesos moderados (Índice de Masa Corporal [IMC] 25 – 39,9 Kg/m²) y seis obesos extremos (IMC ≥40 Kg/m²). El AUC_{0-∞} de daptomicina aumentó aproximadamente 30% en obesos moderados y 31% en sujetos extremadamente obesos comparados con controles no-obesos.

Sexo

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

Insuficiencia renal

Luego de la administración de una sola dosis de 4 mg/kg o de 6 mg/kg de Cubicin® en pacientes con insuficiencia renal de diferente grado, la depuración 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), la exposición (AUC) promedio se duplicaron o triplicaron en comparación con los pacientes sanos.

Insuficiencia hepática

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

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 degenerativos/ regenerativos y aumentos variables en CPK. No hubo fibrosis evidente ni rabiomiolisis. Todos los efectos musculares incluyendo cambios microscópicos fueron totalmente reversibles dentro de los 30 días que siguieron a la suspensión de la droga.

En ratas y perros, los efectos sobre los nervios periféricos (caracterizado por la degeneración axonal y frecuentemente acompañado por cambios funcionales) se observaron con dosis 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.

2557



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

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

No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes. En un estudio, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre a una dosis de 500 mg/día tomándose muestras de la leche materna por 24 horas en el día 27. El nivel más alto de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/mL, el cual es una concentración muy baja.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Posología y administración correspondiente a adultos

Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos

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

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

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

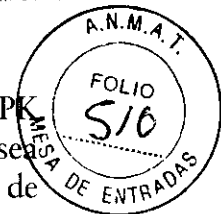
Insuficiencia renal

Debido a que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda una modificación de la dosis en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).

El régimen posológico recomendado es de 4 mg/Kg (IcPEP) o 6 mg/Kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 24 horas en pacientes con CL_{CR} ≥30 mL/min.

El régimen posológico recomendado es de 4 mg/Kg (IcPEP) o 6 mg/Kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 48 horas en pacientes con CL_{CR} <30 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o DPAC. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser tratados 3 veces por semana luego de la hemodiálisis.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elise Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apodemia



En pacientes con insuficiencia renal, tanto la función renal como los niveles de CPK deberán ser monitoreados con una frecuencia mayor a la semanal. Cuando sea posible, Cubicin® deberá ser administrado luego de la hemodiálisis los días de hemodiálisis (ver "ESTUDIOS CLINICOS").

Insuficiencia hepática

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 insuficiencia hepática severa (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.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Cubicin® en los pacientes menores de 18 años de edad.

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.

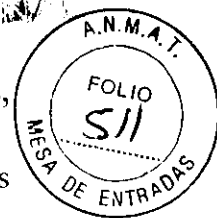
Precauciones especiales de uso

Cubicin® se presenta en frascos-ampolla de uso único con 350 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® 350 mg frasco-ampolla se debe reconstituir, utilizando técnicas asépticas, a 50 mg/mL de la siguiente manera:

Cubicin® 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. Transferir lentamente 7 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de Cubicin®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.



5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.
6. 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® 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. 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®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto húmedo durante 10 minutos.
5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.

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.

Debido a que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de Cubicin® con otros medicamentos I.V., no deberá agregarse aditivos ni otros medicamentos a los viales de uso único de Cubicin®, ni administrarlos simultáneamente por la misma vía I.V. 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 con las soluciones de infusión que contienen Cubicin®: 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

15574



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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

General

Se han reportado reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad con la mayoría de los agentes antibacterianos incluyendo a Cubicin®. Si ocurre una reacción alérgica a Cubicin®, se debe discontinuar la droga e instituir una terapia apropiada.

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.

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

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

El uso de antibióticos puede dar lugar a la selección de microorganismos resistentes. En el caso de producirse una superinfección durante el tratamiento, se deberán tomar las medidas apropiadas.

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 "estudios de laboratorio").

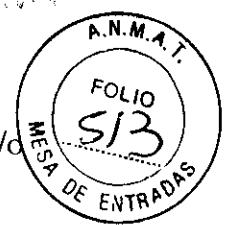
PRECAUCIONES

La prescripción de Cubicin® en ausencia de una confirmación o sospecha firme de infección bacteriana es improbable que brinde beneficio alguno al paciente y aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a las drogas.

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

2359



Efectos músculo-esqueléticos

Se han reportado incrementos de los niveles de CPK dolor muscular, debilidad y/o rbdomiólisis durante la terapia con Cubicin®.

Se recomienda:

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

Neuropatía periférica

Se debe evaluar a los pacientes que desarrollen signos o síntomas representativos de neuropatía periférica durante el tratamiento con Cubicin®.

Insuficiencia renal

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

Interacciones

El citocromo P450 (CYP450) interviene poco o nada en el metabolismo de la daptomicina. No es de esperar que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas relacionadas con el CYP450.

Se estudió la interacción de Cubicin® con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid en humanos. La daptomicina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de la warfarina o el probenecid. Dichas drogas tampoco alteraron la farmacocinética de la daptomicina. La farmacocinética de la daptomicina no fue significativamente alterado por el aztreonam.

Aunque se han observado pequeños cambios en la farmacocinética de la daptomicina y tobramicina durante la coadministración, 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 administración concomitante de daptomicina (6 mg/Kg una vez al día cada 24 horas, durante 5 días) y warfarina (25 mg en una dosis oral única) no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de ninguna de las drogas e INR no se vio

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Gross
 Co-Directora Técnica - M.C. 15.576
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



significativamente alterado. Como la experiencia con la administración concomitante de daptomicina y warfarina se limita a estudios voluntarios, 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®.

Podría haber un aumento del riesgo de miopatía si daptomicina es administrada concomitantemente con otras drogas con el mismo evento adverso como ser estatinas, fibratos y ciclosporina. De ser posible, se recomienda suspender el tratamiento con estas drogas. Caso contrario, la concentración de CPK debería medirse más frecuentemente que una vez por semana en estos casos.

Daptomicina es excretada principalmente por riñón y debe tenerse precaución con el uso de drogas que disminuyen la filtración renal como los AINES y los inhibidores selectivos de la COX-2 ya que la concentración plasmática de daptomicina puede incrementarse.

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 del fármaco-pruebas de laboratorio

Se ha observado que los niveles plasmáticos 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 nivel de daptomicina en el valle para causar una interacción.

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

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

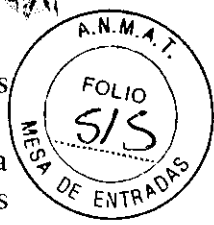
Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios reproductivos y teratogénicos realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/Kg, 2 y 4 veces la dosis de 6 mg/Kg administrada en humanos, respectivamente, sobre la base del área de superficie corporal no han revelado

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

253



evidencia de daño fetal debido a Cubicin®. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios superan los posibles riesgos.

Lactancia

En un estudio Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre en período de lactancia a una dosis de 500 mg/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. Se debe ejercer cautela cuando se administra Cubicin® a una madre que amamanta y se considerarán métodos alternativos de alimentación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguna recomendación en especial.

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. Dichas reacciones adversas se encuentran organizadas por órgano a las frecuencias indicadas [«muy frecuente»: ≥1/10 (≥10%); «frecuentes»: ≥1/100, <1/10 (≥1% y <10%); «poco frecuente»: ≥1/1000, <1/100 (≥0,1% y <1%); «rara»: ≥1/10000, <1/1000 (≥0,01% y <0,1%); «muy rara»: <1/10000 (<0,01%)]

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infecciones micóticas, infecciones urinarias, candidiasis.

Poco frecuentes: fungemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: anemia.

Poco frecuentes: eosinofilia, trombocitosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, alteración electrolítica.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas, mareos.

Poco frecuentes: parestesia, alteración del gusto, temblores.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: arritmia supraventricular.

Trastornos vasculares

Handwritten marks and signatures at the bottom left of the page.

Handwritten signature and official stamp of Novartis Argentina S.A. with text: 'Novartis Argentina S.A. Fam. Elec. Orusa Co-Directora Técnica - M.N. 15.575 Gte. de Asuntos Regulatorios Apuderaña'.

2557

11/10/10



Frecuentes: hipertensión, hipotensión.
Poco frecuentes: sofocos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolores gastrointestinales y abdominales, constipación, 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, musculoesqueléticos y óseos

Frecuente: dolor de miembros.
Poco frecuentes: debilidad muscular, dolores musculares, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: insuficiencia renal, incluyendo compromiso y falla renal.

Aparato reproductor y glándulas mamarias

Poco frecuentes: vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección

Frecuentes: reacciones en el sitio de infusión, calor local, astenia.
Poco frecuentes: fatiga, enfriamiento.

Datos de laboratorio

Frecuentes: valores anormales de la función hepática (aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK).
Poco frecuentes: aumento de la creatinina sérica, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de la razón internacional normatizada (RIN).
Rara: prolongación del tiempo de protrombina

Efectos post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas de la droga no enumeradas precedentemente han sido informadas en la experiencia post-comercialización global y son:

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, incluidos pero no limitados a: prurito, urticaria, falta de aire, dificultad para deglutir, eritema troncal, y eosinofilia pulmonar.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo

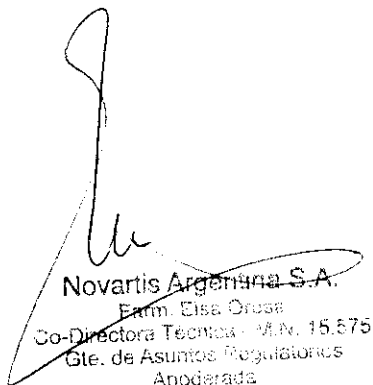
Rabdomiolisis.

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Eisa Orusa
Co-Directora Técnica - A.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Estudios de laboratorio
Aumento de la mioglobina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Rash vesiculobullosa con o sin compromiso de las mucosas.

SOBREDOSIFICACION

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACION

Cada frasco-ampolla de Cubicin® contiene 350 mg de polvo liofilizado de inyección intravenosa para uso único con 7 ml. de capacidad.

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en heladera entre 2 y 8°C. No congelar.

Para las condiciones de estabilidad del medicamento reconstituido diluido, ver el punto *Estabilidad*.

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

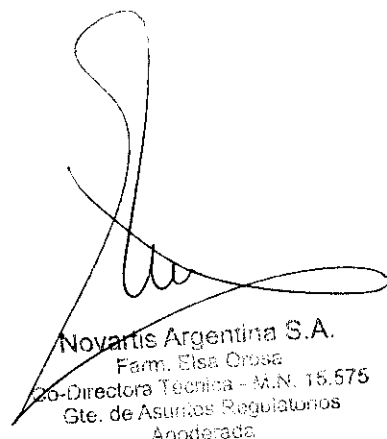
Elaborado por: Cardinal Health, New Mexico, USA

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 10/09/2009, 03/11/2009.-


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Gross
20-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

2557 ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

CUBICIN®
DAPTOMICINA

Polvo liofilizado para inyección o infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Norteamericana

FORMULA

Cada frasco ampolla, contiene:

Daptomicina.....	500 mg
Hidróxido de sodio.....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico. CODIGO ATC: J01X – X09

DESCRIPCION

Cubicin® contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico derivado de la fermentación de *Streptomyces roseosporus*.
El nombre químico es *N*-decanoil-L-triptofil-D-asparaginil-L-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-aspartil-D-alanil-L-aspartilglicil-D-seril-*treo*-3-metil-L-glutamil-3-antraniloil-L-alanina ε₁-lactona.

INDICACIONES

Cubicin® (daptomicina inyectable) está indicado para las siguientes infecciones (ver también “POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION” y “ESTUDIOS CLINICOS”):

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (IcPEP) causadas por aislados sensibles Gram-positivos. La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllas con endocarditis infecciosa derecha, causadas por aislados sensibles. La daptomicina es activa solamente contra la bacteria Gram-positiva. El tratamiento combinado puede estar indicado clínicamente si los patógenos documentados o supuestos incluyen microorganismos Gram-negativos o anaeróbicos.

Se deberá considerar las recomendaciones oficiales acerca del uso apropiado de los antibióticos.

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orsa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gto. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

La daptomicina pertenece a la clase de antibióticos de los lipopéptidos cíclicos. La daptomicina es un producto natural que tiene utilidad clínica para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias aerobias Gram-positivas. El espectro de la actividad *in vitro* de daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patogénicas Gram positivas clínicamente más relevantes. La daptomicina retiene potencial contra bacterias Gram positivas resistentes a los antibióticos incluyendo bacterias resistentes aisladas a meticilina, vancomicina y linezolid.

Mecanismo de Acción

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

Mecanismos de resistencia

Hasta el momento no se han identificado mecanismos de resistencia a la daptomicina. 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 antibióticos.

Se han observado disminuciones emergentes de la susceptibilidad en aislados de *S. aureus* y enterococos luego de la terapia con Cubicin®.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

La daptomicina exhibe una rápida actividad bactericida dependiente de la concentración contra organismos Gram-positivos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales.

Interacciones con otros antibióticos

Los estudios *in vitro* investigaron las interacciones de la daptomicina con otros antibióticos. 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 aislados de estafilococos (incluidos algunos aislados resistentes a la meticilina) y enterococos (incluidos algunos aislados resistentes a la vancomicina).

Farmacocinética

Características generales

La farmacocinética de la daptomicina fue lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo en dosis de Cubicin® de 4 a 12 mg/Kg administradas como dosis únicas diarias hasta 14 días. Se alcanzaron concentraciones valle en estado constante hacia la tercera dosis diaria.

Distribución

El volumen de distribución aparente de daptomicina en estado estable en sujetos adultos sanos fue de aproximadamente 0,10 L/Kg e independiente de la dosis. Estudios de distribución en ratas mostraron que la daptomicina penetra



mínimamente la barrera hemato-cerebral y la placentaria luego de dosis únicas y múltiples.

La daptomicina se enlaza en forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (rango de enlace promedio: 90 a 93%), independientemente de la concentración, y hubo una tendencia hacia la disminución del enlace a proteínas séricas (rango de enlace promedio: 83,5 a 87,6%) en sujetos con insuficiencia renal significativa ($CL_{CR} < 30$ mL/min, incluidos los que están en hemodiálisis).

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

Metabolismo

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 ni 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 , 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 excreta principalmente en el riñón. La secreción tubular de daptomicina apenas es activa o no es activa en absoluto.

La depuración plasmática de daptomicina varía aproximadamente entre 7 mL/h/Kg y 9 mL/h/Kg y su depuración renal es de 4 a 7 mL/h/Kg.

En un estudio de balance de masa de sujetos vivos sanos que usaron daptomicina radio-rotulada, aproximadamente 78% de la dosis administrada se recuperó en la orina basado en la radioactividad total (aproximadamente 52% de la dosis basada en concentraciones microbiológicamente activas) y 6% de la dosis se recuperó de las heces sobre la base de la radioactividad total.

Poblaciones Especiales

Pacientes geriátricos

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

Después de la administración intravenosa de dosis de 4 mg/Kg, el clearance promedio total de la daptomicina se redujo aproximadamente 35% y el promedio $AUC_{0-\infty}$ aumentó aproximadamente 58%, en pacientes de edad avanzada, comparados con sujetos jóvenes sanos. No existen diferencias en $C_{máx}$.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Novartis Argentina S.A.
 Fern. Elisa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

2557



La farmacocinética de la daptomicina luego de una dosis única de 4 mg/Kg de Cubicin® fue evaluada en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones gram-positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años fue similar al de los adultos sanos, aunque la exposición fue reducida. En los dos grupos más jóvenes (7 a 11 años y 2 a 6 años), la exposición (AUC y $C_{máx}$) y la vida media de eliminación disminuyó resultando en un aumento del clearance comparados con los adolescentes. La eficacia no fue valorada en este estudio

Obesidad

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en seis obesos moderados (Índice de Masa Corporal [IMC] 25 – 39,9 Kg/m²) y seis obesos extremos (IMC ≥ 40 Kg/m²). El AUC_{0-∞} de daptomicina aumentó aproximadamente 30% en obesos moderados y 31% en sujetos extremadamente obesos comparados con controles no-obesos.

Género

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la daptomicina, relacionadas con el género en sujetos masculinos o femeninos sanos.

Insuficiencia Renal

Luego de la administración de una sola dosis de 4 mg/Kg o de 6 mg/Kg de Cubicin® en pacientes con insuficiencia renal de diferente grado, la depuración de la daptomicina (CL) disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó. En pacientes con una depuración de creatinina < 30 mL/min y en pacientes en diálisis (DPAC y hemodiálisis), la exposición (AUC) promedio fue aproximadamente 2 y 3 veces mayor, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia Hepática

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

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 degenerativos/ regenerativos y aumentos variables en CPK. No hubo fibrosis evidente ni rabiomiolisis. Todos los efectos musculares incluyendo cambios microscópicos fueron totalmente reversibles dentro de los 30 días que siguieron a la suspensión de la droga.

En ratas y perros, los efectos sobre los nervios periféricos (caracterizado por la degeneración axonal y frecuentemente acompañado por cambios funcionales) se observaron con dosis 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.

25571



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

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

No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes. En un estudio, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre a una dosis de 500 mg/día tomándose muestras de la leche materna por 24 horas en el día 27. El nivel más alto de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/mL, el cual es una concentración muy baja.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología y administración correspondiente a adultos

Infecciones Complicadas de piel y de partes blandas

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

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

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

Insuficiencia renal

Debido a que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda una modificación de la dosis en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).

El régimen posológico recomendado es de 4 mg/Kg (IcPEP) o 6 mg/Kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 24 horas en pacientes con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

El régimen posológico recomendado es de 4 mg/Kg (IcPEP) o 6 mg/Kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 48 horas en pacientes con $CL_{CR} < 30$ mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o DPAC. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser tratados 3 veces por semana luego de la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal, tanto la función renal como los niveles de CPK deberán ser monitoreados con una frecuencia mayor a la semanal. Cuando sea posible, Cubicin® deberá ser administrado luego de la hemodiálisis los días de hemodiálisis (ver "ESTUDIOS CLINICOS").

2557



Insuficiencia hepática

No es necesario efectuar ajustes de la dosis cuando se administra Cubicin® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase B de Child-Pugh). La farmacocinética de daptomicina no ha sido evaluada en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C 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.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Cubicin® en los pacientes menores de 18 años de edad.

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.

Método de administración

Cubicin® se administra vía I.V., por inyección de 2 minutos o por infusión de 30 minutos.

Precauciones especiales de uso

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

Cubicin® 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. 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®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.
5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.
6. Cubicin® reconstituido deberá ser diluido una vez, utilizando técnicas asépticas, con solución salina inyectable al 0,9% (generalmente 50 mL).

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

Cubicin® 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orca
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asesor. Regulatorios
Apoderada



1. Retirar la tapa *flip-off* de polipropileno del vial de Cubicin® para dejar expuesto el centro del tapón de goma.
2. 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®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto húmedo durante 10 minutos.
5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.

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.

Debido a que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de Cubicin® con otros medicamentos I.V., no deberá agregarse aditivos ni otros medicamentos a los viales de uso único de Cubicin®, ni administrarlos simultáneamente por la misma vía I.V. 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 con las soluciones de infusión que contienen Cubicin®: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituida es estable en el frasco-ampolla durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) o hasta 48 horas si se conserva en heladera entre 2 y 8°C. La solución es estable en bolsa para infusión durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) o durante 48 horas si se conserva en heladera (entre 2 y 8°C). El tiempo combinado (frasco-ampolla y bolsa para infusión) a temperatura ambiente no debe exceder las 12 horas a 25°C; el tiempo combinado para el producto refrigerado (frasco-ampolla y bolsa para infusión) no debe exceder las 48 horas entre 2 y 8°C.

CONTRAINDICACIONES

Cubicin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la daptomicina o cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS



General

Se han reportado reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad con la mayoría de los agentes antibacterianos incluyendo a Cubicin®. Si ocurre una reacción alérgica a Cubicin®, se debe discontinuar la droga e instituir una terapia apropiada.

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.

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

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

El uso de antibióticos puede promover el crecimiento desmedido de organismos no susceptibles. Si se presenta una gran infección durante la terapia, tomar las medidas adecuadas.

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 "estudios de laboratorio").

PRECAUCIONES

La prescripción de Cubicin® en ausencia de una confirmación o sospecha firme de infección bacteriana es improbable que brinde beneficio alguno al paciente y aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a las drogas.

Efectos músculo-esqueléticos

Se han reportado incrementos de los niveles de CPK, dolor muscular, debilidad y/o rabiomíolisis durante la terapia con Cubicin®.

Se recomienda:

- Monitorear a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar desarrollo de dolor o debilidad muscular, particularmente en las extremidades distales.
- En los pacientes que reciben Cubicin®, se deberá medir los niveles de CPK al inicio y con intervalos frecuentes (al menos semanalmente), y con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo reciente o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes que desarrollen aumentos inexplicables de la CPK mientras reciben Cubicin® deberán ser monitoreados con mayor frecuencia (más de una vez por semana).

2557



- 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 rabdomiolisis, tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA en pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica

Los médicos deberán estar alerta ante la posibilidad de signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben Cubicin®.

Insuficiencia renal

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

Interacciones

El citocromo P450 (CYP450) interviene poco o nada en el metabolismo de la daptomicina. No es de esperar que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de drogas por el sistema CYP450.

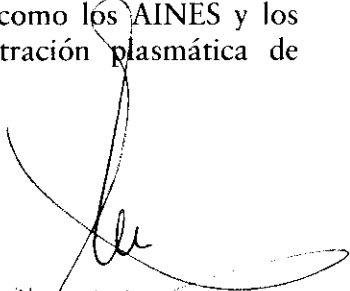
Se estudió la interacción de Cubicin® con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid en humanos. La daptomicina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de la warfarina o el probenecid. Dichas drogas tampoco alteraron la farmacocinética de la daptomicina. La farmacocinética de la daptomicina no fue significativamente alterado por el aztreonam.

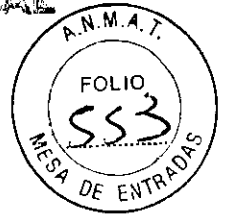
Aunque se han observado pequeños cambios en la farmacocinética de la daptomicina y tobramicina durante la coadministración, utilizando una dosis de Cubicin® 2 mg/Kg, no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre la daptomicina y la tobramicina con dosis clínicas de Cubicin®. Se debe ejercer con cautela la coadministración de Cubicin® con tobramicina.

La administración concomitante de daptomicina (6 mg/Kg una vez al día cada 24 horas, durante 5 días) y warfarina (25 mg en una dosis oral única) no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de ninguna de las drogas e INR no se vio significativamente alterado. Como la experiencia con la administración concomitante de daptomicina y warfarina se limita a estudios voluntarios, 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®.

Podría haber un aumento del riesgo de miopatía si daptomicina es administrada concomitantemente con otras drogas con el mismo evento adverso como ser estatinas, fibratos y ciclosporina. De ser posible, se recomienda suspender el tratamiento con estas drogas. Caso contrario, la concentración de CPK debería medirse más frecuentemente que una vez por semana en estos casos.

Daptomicina es excretada principalmente por riñón y debe tenerse precaución con el uso de drogas que disminuyen la filtración renal como los AINES y los inhibidores selectivos de la COX-2 ya que la concentración plasmática de daptomicina puede incrementarse.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



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 del fármaco-pruebas de laboratorio

Se ha observado que los niveles plasmáticos 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, deben haber suficiente nivel de daptomicina en el valle para causar una interacción.

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

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

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios reproductivos y teratogénicos realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/Kg, 2 y 4 veces la dosis de 6 mg/Kg administrada en humanos, respectivamente, sobre la base del área de superficie corporal no han revelado evidencia de daño fetal debido a Cubicin®. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios superan los posibles riesgos.

Lactancia

En un estudio Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre en período de lactancia a una dosis de 500 mg/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. Se debe ejercer cautela cuando se administra Cubicin® a una madre que amamanta y se considerarán métodos alternativos de alimentación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguna recomendación en especial.

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. Dichas

reacciones adversas se encuentran organizadas por órgano a las frecuencias indicadas [«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»: $< 1/10000$ ($< 0,01\%$)].

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección micótica, infección urinaria, candidiasis.

Poco frecuentes: fungemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: anemia.

Poco frecuentes: eosinofilia, trombocitosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, alteración electrolítica.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas, mareos.

Poco frecuentes: parestesia, alteración del gusto, temblores.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: arritmia supraventricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión, hipotensión.

Poco frecuentes: sofocos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolores gastrointestinales y abdominales, constipación, 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, musculoesqueléticos y óseos

Frecuente: dolor de miembros.

Poco frecuentes: debilidad muscular, dolores musculares, artralgia.

Trastornos renales y urinarias

Poco frecuentes: insuficiencia renal, incluyendo compromiso y falla renal.

Aparato reproductor y glándulas mamarias

Poco frecuentes: vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección

Frecuentes: reacciones en el sitio de infusión, calor local, astenia.

Poco frecuentes: fatiga, enfriamiento.

Datos de laboratorio

2557

ORIGINAL



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

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

Rara: prolongación del tiempo de protrombina.

Efectos post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas de la droga no enumeradas precedentemente han sido informadas en la experiencia post-comercialización global y son:

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, incluidos pero no limitados a: prurito, urticaria, falta de aire, dificultad para deglutir, eritema troncal, y eosinofilia pulmonar.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo

Rabdomiolisis.

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Estudios de laboratorio

Aumento de la mioglobina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rash vesiculobullosa con o sin compromiso de las mucosas.

SOBREDOSIFICACION

En caso de sobredosis, se aconseja tratamiento sostenido. La daptomicina se elimina lentamente del cuerpo mediante hemodiálisis (aproximadamente 15% se remueve en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente 11% se remueve en 48 horas).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

PRESENTACIONES

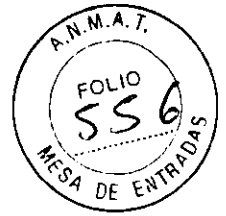
Cada frasco-ampolla de Cubicin® contiene 500 mg de polvo liofilizado de inyección intravenosa para uso único con 10 mL de capacidad.

Cubicin® es un producto estéril contenido en un frasco-ampolla de uso único.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

2557

ORIGINAL



Conservar en su envase original en heladera a temperaturas de 2-8°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Hospira, Inc.: Centennial Drive, Mc Pherson, KS (67460), EE.UU.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud –
Certificado Nro. 52.370

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- C.P C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Fecha de última revisión: CDS 10/09/2009, 03/11/2009

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada