



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4210-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 20 de Mayo de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000416-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000416-18-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 16/04/2019 16:12:02 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CUBICIN RT y nombre/s genérico/s DAPTOMICINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2019 19:50:31, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2019 19:50:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2019 19:50:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2019 19:50:31 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSI ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades:

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000416-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.05.20 11:34:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale

Administrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.3071517564
Date: 2019.05.20 11:34:58 -0300

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CUBICIN® RT

Daptomicina 500 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es CUBICIN RT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir CUBICIN RT
3. Cómo se administra CUBICIN RT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CUBICIN RT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CUBICIN RT y para qué se utiliza

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

La daptomicina es un antibacteriano capaz de detener el crecimiento de ciertas bacterias.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Daptomicina para las siguientes indicaciones.

CUBICIN RT se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (edades comprendidas entre 1 y 17 años) para tratar las infecciones de la piel y los tejidos blandos. También se utiliza para tratar infecciones en la sangre cuando se asocian a una infección en la piel.

CUBICIN RT también se utiliza en adultos para tratar infecciones en los tejidos que recubren el interior del corazón (incluyendo las válvulas cardíacas), causadas por un tipo de bacteria llamada *Staphylococcus aureus*. También se

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

utiliza para tratar infecciones en la sangre causadas por el mismo tipo de bacteria cuando se asocian a una infección del corazón.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir CUBICIN RT

No debe recibir CUBICIN RT

Si es alérgico a la daptomicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si éste es su caso, informe a su médico o enfermero. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico o enfermero.

Advertencias y precauciones

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Daptomicina.

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir CUBICIN RT:

- Si padece o ha padecido anteriormente problemas renales. Puede que su médico necesite cambiar la dosis de CUBICIN RT (lea el apartado "COMO SE ADMINISTRA CUBICIN RT" de este prospecto).
- Ocasionalmente, los pacientes que reciban CUBICIN RT 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 RT. Los síntomas desaparecen generalmente en el plazo de unos pocos días tras la supresión del tratamiento con CUBICIN RT.
- Si tiene sobrepeso significativo. Existe la posibilidad de que sus niveles sanguíneos de CUBICIN RT sean superiores a los encontrados en personas de peso medio, y que por lo tanto necesite un control más estricto en casos de efectos adversos.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le afecta, informe a su médico o enfermero antes de recibir CUBICIN RT.

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla cualquiera de los síntomas siguientes:

- Se han observado reacciones alérgicas intensas y graves en pacientes tratados con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluido CUBICIN. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta síntomas típicos de reacciones alérgicas, tales como respiración jadeante, dificultad para respirar, inflamación de la cara, el cuello y la garganta, erupción cutánea y urticaria, y fiebre (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS COLATERALES" de este prospecto si desea más información).
- Cualquier tipo de hormigueo o entumecimiento en las manos o en los pies, pérdida de la sensibilidad o dificultades de movimiento inusuales. Si esto ocurre, informe a su médico, que decidirá si debe continuar con el tratamiento.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

- Diarrea, principalmente si observa la presencia de sangre o moco en heces o si la diarrea se vuelve grave o dura mucho.
- Aparición de fiebre o empeoramiento de la misma, tos o dificultad respiratoria. Estos pueden ser signos de un deterioro de la función pulmonar raro pero grave denominado neumonía eosinofílica. Su médico comprobará el estado de sus pulmones y decidirá si debe o no continuar el tratamiento con CUBICIN RT.

CUBICIN RT 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 RT. Informe a su médico de que está en tratamiento con CUBICIN RT.

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar la salud de sus músculos, antes de que inicie el tratamiento y frecuentemente durante el tratamiento con CUBICIN RT.

Niños y adolescentes

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de más de 65 años pueden recibir la misma dosis que otros adultos, siempre que sus riñones funcionen normalmente.

Otros medicamentos y CUBICIN RT

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es particularmente 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 RT. Su médico puede decidir no administrarle CUBICIN RT 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 RT 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Embarazo y lactancia

Por lo general no se suele administrar CUBICIN RT a mujeres embarazadas. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe dar el pecho si está recibiendo CUBICIN RT, porque podría pasar a la leche materna y afectar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

CUBICIN RT no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo se administra CUBICIN RT

CUBICIN RT le será administrado normalmente por su médico o enfermero.

Adultos (18 años y mayores)

La dosis dependerá de su peso y del tipo de infección que se pretende tratar. La dosis normal para adultos es de 4 mg por kilogramo de peso corporal una vez al día para las infecciones de la piel o 6 mg por kilogramo de peso corporal una vez al día para una infección del corazón o una infección en la sangre asociada a una infección en la piel o del corazón. En pacientes adultos, esta dosis se administra directamente a su circulación sanguínea (en una vena) bien como una infusión que dura aproximadamente 30 minutos o bien, como una inyección que dura aproximadamente 2 minutos. Se recomienda la misma dosis para personas mayores de 65 años, siempre que sus riñones funcionen correctamente.

Si sus riñones no funcionan bien, puede que reciba CUBICIN RT con una menor frecuencia, p.ej. una vez en días alternos. Si se está sometiendo a diálisis y su próxima dosis de CUBICIN RT le corresponde en un día de diálisis, normalmente recibirá CUBICIN RT después de la sesión de diálisis.

Niños y adolescentes (1 a 17 años)

Las dosis recomendadas en niños y adolescentes (1 a 17 años) dependerán de la edad del paciente y del tipo de infección a tratar. Esta dosis se administra directamente a la circulación sanguínea (en una vena) como una infusión que dura aproximadamente 30-60 minutos.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación se describen los efectos adversos más 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, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)). Estas reacciones alérgicas graves necesitan atención médica inmediata. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si tiene cualquiera de los síntomas siguientes:

- 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
- Desmayo
- Sensación metálica al gusto

Consulte con su médico inmediatamente si tiene dolor, una mayor sensibilidad o debilidad muscular de origen desconocido. En casos muy raros (en menos de 1 de cada 10.000 pacientes), los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo la degradación muscular (rabdomiólisis), lo que puede producir daño 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 hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones fúngicas, tales como aftas (úlceras bucales)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

- Infecciones del tracto urinario
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Mareo, dificultad para conciliar el sueño
- Dolor de cabeza
- Fiebre, debilidad (astenia)
- Presión arterial alta o baja
- Estreñimiento, dolor abdominal o estomacal.
- Diarrea, malestar (náuseas o vómitos)
- Flatulencia
- Hinchazón o gases (distensión abdominal)
- Erupción cutánea o picor
- Dolor, picor o enrojecimiento en el lugar de la infusión
- Dolor en los brazos o las piernas
- Niveles elevados de las enzimas hepáticas o de la creatina fosfoquinasa (CPK) en análisis de sangre.

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)

- Alteraciones sanguíneas, por ejemplo, cambios en el número de unas pequeñas células sanguíneas conocidas como plaquetas (una mayor cantidad de plaquetas puede incrementar la tendencia a desarrollar trombos, o muy pocas plaquetas pueden causar moretones, hemorragias nasales o encías sangrantes, o niveles más altos de ciertos tipos de glóbulos blancos).
- Disminución del apetito
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, alteraciones del sentido del gusto, zumbido en los oídos, vértigo, visión borrosa o alucinaciones
- Temblores
- Cambios del ritmo cardíaco, sofocos
- Indigestión (dispepsia), encías dolorosas, boca seca, entumecimiento de la boca
- Erupción cutánea con picor, ampollas
- Dolor o debilidad muscular, inflamación de los músculos (miositis), dolor articular
- Problemas de riñón, presencia de proteínas en la orina.
- Inflamación e irritación de la vagina
- Dolor o debilidad generalizados, cansancio (fatiga)
- Análisis de sangre mostrando un aumento del tiempo de coagulación de la sangre (INR incrementado) o desequilibrio de sales.

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 Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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. Conservación de CUBICIN RT

Conservar en el envase original de 20°C a 25°C; excursiones de temperatura permitidas de 15°C a 30°C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina* 525 mg**. Excipientes: Sacarosa* 750 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 6.8.

*Las cantidades incluyen un sobrellenado de 5%.

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla de CUBICIN RT para uso único de 10 ml de capacidad contiene 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril para solución inyectable o infusión intravenosa.

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 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°

Fabricado y acondicionado primario por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 - Italia.

Acondicionado secundario por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 4633 Merck Road, Wilson, NC 27893 – Estados Unidos.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

PROYECTO DE PROSPECTO



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

MK3009-ARG-2018-017123



NERONE Jose Marcos
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

firma Digital

C Confidencial

anmat
anmat
BALONAS Alejandro Hernán
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

CUBICIN® RT

Daptomicina 500 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina* 525 mg**. Excipientes: Sacarosa* 750 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 6.8.

*Las cantidades incluyen un sobrellenado de 5%.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

DESCRIPCIÓN

CUBICIN RT contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico.

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Daptomicina para las siguientes indicaciones.

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

CUBICIN RT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (1 a 17 años) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) causadas por aislamientos bacterianos Gram positivos susceptibles: *Staphylococcus aureus* (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, y *Enterococcus faecalis* (solamente aislamientos susceptibles a la vancomicina).

Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus* en pacientes adultos, incluyendo aquellos con endocarditis infecciosa derecha, causadas tanto por aislamientos susceptibles a la meticilina como por los resistentes a la misma.

CUBICIN RT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllos con endocarditis infecciosa derecha, causadas tanto por aislamientos susceptibles a la meticilina como por los resistentes a la misma.

Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus* en pacientes pediátricos (1 a 17 años)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

CUBICIN RT está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*.

Limitaciones de uso

CUBICIN RT no está indicado para el tratamiento de la neumonía.

CUBICIN RT no está indicado para el tratamiento de la endocarditis infecciosa izquierda debido a *S. aureus*. Los ensayos clínicos con CUBICIN realizados en pacientes adultos con infecciones de la sangre causadas por *S. aureus* incluyeron datos limitados de pacientes con endocarditis infecciosa izquierda; los resultados obtenidos de estos pacientes fueron insuficientes (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*). CUBICIN no ha sido estudiado en pacientes con endocarditis de la válvula protésica.

CUBICIN RT no está recomendado en pacientes pediátricos menores a 1 año debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (tanto periférico y/o central) observados en perros neonatos (ver Advertencias y precauciones, Efectos potenciales del sistema nervioso y/o del sistema muscular en pacientes pediátricos menores de 12 meses; Datos de seguridad preclínica).

Usos

Deben obtenerse muestras apropiadas para el examen microbiológico a fin de aislar e identificar el patógeno causante y determinar su susceptibilidad a daptomicina.

Con el fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes y mantener la efectividad de CUBICIN RT y otros agentes antibacterianos, CUBICIN RT solo debe ser utilizado para tratar infecciones que han demostrado o se sospecha con una alta probabilidad que sean causadas por bacterias susceptibles.

Cuando la información de cultivo y susceptibilidad esté disponible, ésta debe ser considerada al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de una terapia. La terapia empírica puede iniciarse mientras se esperan los resultados de la prueba.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Mecanismo de acción**

Daptomicina es una droga antibacteriana (ver Características farmacológicas/propiedades, Microbiología).

Farmacodinamia

Basado en los modelos animales de infección, la actividad antimicrobiana de la daptomicina parece estar correlacionada con la relación AUC/MIC (área bajo la curva de concentración-tiempo/concentración mínima inhibitoria) para ciertos patógenos, incluyendo *S. aureus*. El principal parámetro farmacocinético/farmacodinámico mejor asociado con la curación clínica y microbiológica no ha sido dilucidado aún en los ensayos clínicos realizados con CUBICIN RT.

Farmacocinética**CUBICIN administrado en adultos durante un período de 30 minutos**

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

En la tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos promedio y el desvío estándar (SD) para la daptomicina en estado estacionario tras la administración intravenosa (IV) de CUBICIN en adultos jóvenes sanos durante un período de 30 minutos a dosis de 4 a 12 mg/kg cada 24 horas.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos promedio (SD) en estado estacionario en voluntarios adultos sanos

Dosis† (mg/kg)	Parámetros farmacocinéticos‡				
	AUC ₀₋₂₄ (mcg·h/ml)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	CL _T (ml/h/kg)	C _{max} (mcg/ml)
4 (N=6)	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	57,8 (3,0)
6 (N=6)	632 (78)	7,9 (1,0)	0,101 (0,007)	9,1 (1,5)	93,9 (6,0)
8 (N=6)	858 (213)	8,3 (2,2)	0,101 (0,013)	9,0 (3,0)	123,3 (16,0)
10 (N=9)	1039 (178)	7,9 (0,6)	0,098 (0,017)	8,8 (2,2)	141,1 (24,0)
12 (N=9)	1277 (253)	7,7 (1,1)	0,097 (0,018)	9,0 (2,8)	183,7 (25,0)

*CUBICIN fue administrado mediante infusión por vía IV durante un periodo de 30 minutos.

† Dosis de CUBICIN superiores a 6 mg/kg no fueron aprobadas.

‡AUC₀₋₂₄: área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 horas; t_{1/2}: vida media de eliminación; V_{ss}: volumen de distribución en estado estacionario; CL_T: clearance plasmático total; C_{max}: concentración plasmática máxima.

La farmacocinética de la daptomicina en general fue lineal e independiente del tiempo a dosis de CUBICIN de 4 a 12 mg/kg cada 24 horas administradas por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos por hasta 14 días. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron a partir de la tercera dosis diaria. Las concentraciones promedio (SD) en estado estacionario alcanzadas tras la administración de 4, 6, 8, 10 y 12 mg/kg cada 24 horas fueron 5,9 (1,6), 6,7 (1,6), 10,3 (5,5), 12,9 (2,9) y 13,7 (5,2) mcg/ml, respectivamente.

CUBICIN administrado en adultos durante un periodo de 2 minutos

Tras la administración intravenosa de CUBICIN durante un período de 2 minutos a voluntarios adultos sanos a dosis de 4 mg/kg (N=8) y 6 mg/kg (N=12), los valores promedio (SD) de exposición sistémica (AUC) en estado estacionario fueron 475 (71) y 701 (82) mcg·h/ml, respectivamente. No se pudieron determinar adecuadamente en este estudio los valores de concentración plasmática máxima (C_{max}) al cabo de un periodo de 2 minutos. No obstante, usando los parámetros farmacocinéticos de 14 voluntarios adultos sanos que recibieron una única dosis de CUBICIN 6 mg/kg administrado por vía IV durante un periodo de 30 minutos en un estudio diferente, los valores de C_{max} en estado estacionario fueron simuladas para CUBICIN 4 y 6 mg/kg administrado por vía IV durante un periodo de 2 minutos. Los valores simulados promedio (SD) de C_{max} en estado estacionario fueron 77,7 (8,1) y 116,6 (12,2) mcg/ml, respectivamente.

Distribución

La daptomicina se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica, independientemente de la concentración. El rango de unión promedio va de 90 a 93%.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

En estudios clínicos, la unión promedio a proteínas séricas en sujetos adultos con clearance de creatinina (CL_{CR}) ≥ 30 ml/min fue comparable a la observada en sujetos adultos sanos con función renal normal. No obstante, se observó una tendencia hacia la disminución de la unión a proteínas séricas en sujetos con $CL_{CR} < 30$ ml/min (88%), incluyendo aquellos que reciben hemodiálisis (86%) y diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) (84%). La unión de la daptomicina a proteínas en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue similar a la observada en sujetos sanos.

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de la daptomicina fue aproximadamente de 0,1 l/kg en sujetos sanos adultos y fue independiente de la dosis.

Biotransformación

En los estudios *in vitro*, la daptomicina no fue metabolizada por los microsomas hepáticos humanos.

Tras la infusión de daptomicina radiomarcada con ^{14}C en 5 adultos sanos, la radiactividad plasmática total fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, determinados por la diferencia entre las concentraciones radiactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en plasma en el día 1 tras la administración de CUBICIN 6 mg/kg en adultos. Se detectaron en orina cantidades mínimas de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado el sitio donde se metaboliza.

Eliminación

La daptomicina es eliminada principalmente por vía renal. En un estudio de balance de masas realizado en 5 sujetos adultos sanos utilizando daptomicina radiomarcada, aproximadamente el 78% de la dosis administrada fue recuperada de la orina, en base a la radioactividad total (aproximadamente el 52% de la dosis basada en las concentraciones activas microbiológicamente), y 5,7% de la dosis administrada fue excretada por las heces (recolectada por hasta 9 días) en base a la radiactividad total.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales fueron determinados a partir de pacientes adultos infectados (infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel [cSSSI] y bacteriemia por *S. aureus*) y sujetos adultos no infectados con diferentes grados de función renal (ver Tabla 2). El clearance plasmático total (CL_T), la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) en pacientes con cSSSI fueron similares a aquellos determinados en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. Tras la administración de CUBICIN 4 mg/kg cada 24 horas por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos, el CL_T promedio fue 9%, 22% y 46% menor en aquellos sujetos y pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min), moderada (CL_{CR} 30-50 ml/min) y severa ($CL_{CR} < 30$ ml/min), respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal ($CL_{CR} > 80$ ml/min). La exposición sistémica promedio en estado estacionario (AUC), el $t_{1/2}$ y el V_{ss} aumentaron a medida que la función renal decrecía, aunque el AUC promedio para pacientes con CL_{CR} 30-80 ml/min no fue marcadamente diferente del AUC promedio determinado en pacientes con función renal normal. En pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min y en pacientes en diálisis (CAPD y hemodiálisis dosificado después de la diálisis),

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

el AUC promedio se duplicó o triplicó, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. La C_{max} promedio varió de 60 a 70 mcg/ml en pacientes con $CL_{CR} >30$ ml/min, mientras que la C_{max} promedio en pacientes con $CL_{CR} <30$ ml/min varió de 41 a 58 mcg/ml. Tras la administración de CUBICIN 6 mg/kg cada 24 horas por infusión IV durante un periodo de 30 minutos, la C_{max} promedio varió de 80 a 114 mcg/ml en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y fue similar a aquella determinada en pacientes con función renal normal.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos poblacionales promedio (SD) de la daptomicina tras una infusión de CUBICIN 4 mg/kg o 6 mg/kg en pacientes adultos infectados y no infectados con diversos grados de función renal

Función renal	Parámetros farmacocinéticos*					
	$t_{1/2}^{\dagger}$ (h)	V_{ss}^{\dagger} (l/kg)	CL_T^{\dagger} (ml/h/kg)	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ (mcg·h/ml)	AUC_{ss}^{\ddagger} (mcg·h/ml)	$C_{min,ss}^{\ddagger}$ (mcg/ml)
	4 mg/kg N=165	4 mg/kg N=165	4 mg/kg N=165	4 mg/kg N=165	6 mg/kg N=62	6 mg/kg N=61
Normal ($CL_{CR} >80$ ml/min)	9,39 (4,74)	0,13 (0,05)	10,9 (4,0)	417 (155)	545 (296)	6,9 (3,5)
Insuficiencia renal leve ($CL_{CR} 50-80$ ml/min)	10,75 (8,36)	0,12 (0,05)	9,9 (4,0)	466 (177)	637 (215)	12,4 (5,6)
Insuficiencia renal moderada ($CL_{CR} 30-50$ ml/min)	14,70 (10,50)	0,15 (0,06)	8,5 (3,4)	560 (258)	868 (349)	19,0 (9,0)
Insuficiencia renal severa ($CL_{CR} <30$ ml/min)	27,83 (14,85)	0,20 (0,15)	5,9 (3,9)	925 (467)	1050 (892)	24,4 (21,4)
Hemodialisis	30,51 (6,51)	0,16 (0,04)	3,9 (2,1)	1193 (399)	NA	NA
CAPD	27,56 (4,53)	0,11 (0,02)	2,9 (0,4)	1409 (238)	NA	NA

Nota: CUBICIN fue administrado durante un período de 30 minutos.

* CL_{CR} , clearance de creatinina estimado utilizando la ecuación Cockcroft-Gault con el peso corporal real; CAPD, diálisis peritoneal continua ambulatoria; $AUC_{0-\infty}$, área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada al infinito; AUC_{ss} , área bajo la curva de concentración-tiempo calculada durante el intervalo de dosificación de 24 horas en estado estacionario; $C_{min,ss}$, concentración mínima en estado estacionario; NA, no aplica.

[†]Parámetros obtenidos tras la administración de una dosis única en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel y sujetos sanos.

[‡] Parámetros obtenidos en estado estacionario en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*

Debido a que la excreción por vía renal es la principal ruta de eliminación, es necesario un ajuste de dosis de CUBICIN RT en pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{CR} <30$ ml/min).

Insuficiencia hepática

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Se evaluó la farmacocinética de la daptomicina en 10 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y comparada con voluntarios adultos sanos (N=9) de similar sexo, edad, y peso. La farmacocinética de la daptomicina no se vio alterada en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No es necesario un ajuste de dosis de CUBICIN RT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la daptomicina relacionadas con el sexo. No se considera necesario un ajuste de dosis basado en el sexo cuando se administra CUBICIN RT.

Pacientes ancianos

Se evaluó la farmacocinética de la daptomicina en 12 sujetos de edad avanzada sanos (≥ 75 años de edad) y 11 controles adultos jóvenes sanos (18-30 años de edad). Tras la administración de una dosis única de CUBICIN de 4 mg/kg por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos, el clearance promedio total de la daptomicina fue aproximadamente 35% menor y el $AUC_{0-\infty}$ promedio fue aproximadamente 58% mayor en pacientes de edad avanzada en comparación con sujetos adultos jóvenes sanos. No hubo diferencias en la C_{max} (ver Uso en poblaciones especiales, Uso en personas de edad avanzada).

Pacientes obesos

Se evaluó la farmacocinética de la daptomicina en 6 sujetos adultos moderadamente obesos (Índice de Masa Corporal [BMC] 25 a 39,9 kg/m²) y 6 sujetos adultos extremadamente obesos (BMC ≥ 40 kg/m²) y los controles coincidieron en edad, sexo, y función renal. Tras la administración de una dosis única de CUBICIN de 4 mg/kg por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos basada en el peso corporal total, el clearance plasmático total de la daptomicina normalizado acorde al peso corporal total fue aproximadamente 15% menor en sujetos moderadamente obesos y 23% menor en sujetos extremadamente obesos en comparación con controles no obesos. El $AUC_{0-\infty}$ de la daptomicina fue aproximadamente 30% mayor en sujetos moderadamente obesos y 31% mayor en sujetos extremadamente obesos en comparación con controles no obesos. Las diferencias observadas fueron debidas mayormente a diferencias en el clearance renal de la daptomicina. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes obesos.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de la daptomicina en pacientes pediátricos fue evaluada en 3 estudios farmacocinéticos de dosis única. En general, el clearance corporal total normalizado acorde al peso corporal en pacientes pediátricos fue mayor que en adultos y aumentó con una disminución de la edad, mientras que la vida media de eliminación tiende a disminuir a medida que disminuye la edad. El clearance corporal total normalizado acorde al peso corporal y la vida media de eliminación de daptomicina en niños de 2 a 6 años fueron similares a diferentes dosis. Se realizó un estudio para determinar la seguridad, la eficacia, y la farmacocinética de la daptomicina en pacientes pediátricos (1 a 17 años, inclusive) con cSSSI causadas por patógenos Gram positivos. Los pacientes fueron enrolados en 4 grupos (ver Estudios clínicos, Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel), y

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

recibieron dosis de CUBICIN de 5 a 10 mg/kg una vez al día por vía intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, la exposición de la daptomicina (AUC_{ss} y $C_{max,ss}$) fue similar en los diferentes grupos etarios luego de un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (ver Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos poblacionales promedio (SD) de la daptomicina en pacientes pediátricos con cSSSI

Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de la infusión (min)	AUC_{ss} (mcg·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (ml)	CL_T (ml/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/ml)
12 a 17 años (N=6)	5	30	434 (67,9)	7,1 (0,9)	8200 (3250)	11,8 (2,15)	76,4 (6,75)
7 a 11 años (N=2)	7	30	543*	6,8*	4470*	13,2*	92,4*
2 a 6 años (N=7)	9	60	452 (93,1)	4,6 (0,8)	2750 (832)	20,8 (4,29)	90,3 (14,0)
1 a menos de 2 años (N=27)	10	60	462 (138)	4,8 (0,6)	1670 (446)	23,1 (5,43)	81,6 (20,7)

AUC_{ss} , área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario; CL_T , clearance normalizado acorde al peso corporal; V_{ss} , volumen de distribución en estado estacionario; $t_{1/2}$, vida media terminal.

* El promedio es calculado a partir de N=2

Se realizó un estudio para determinar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de la daptomicina en pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. aureus*. Los pacientes fueron enrolados en 3 grupos (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*), y recibieron dosis de 7 a 12 mg/kg una vez al día por vía intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, la exposición de la daptomicina (AUC_{ss} y $C_{max,ss}$) fue similar en los diferentes grupos etarios luego de un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (ver Tabla 4).

Tabla 4: Farmacocinética promedio (SD) de la daptomicina en pacientes pediátricos con bacteriemia

Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de la infusión (min)	AUC_{ss} (mcg·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (ml)	CL_T (ml/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/ml)
12 a 17 años (N=13)	7	30	656 (334)	7,5 (2,3)	6420 (1980)	12,4 (3,9)	104 (35,5)
7 a 11 años (N=19)	9	30	579 (116)	6,0 (0,8)	4510 (1470)	15,9 (2,8)	104 (14,5)
2 a 6 años	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

(N=19)							
--------	--	--	--	--	--	--	--

AUC_{ss}, área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario; CL_T, clearance normalizado acorde al peso corporal; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario; t_{1/2}, vida media terminal.

En el estudio no fueron enrolados pacientes de 1 a <2 años. La simulación utilizando un modelo farmacocinético poblacional demostró que el AUC_{ss} de la daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a <2 años recibiendo 12 mg/kg una vez al día sería comparable al AUC_{ss} de pacientes adultos recibiendo 6 mg/kg una vez al día.

Interacciones medicamentosas

Estudios in vitro

Los estudios *in vitro* realizados con hepatocitos humanos indican que la daptomicina no inhibe ni induce las actividades de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, y 3A4. Es poco probable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de las drogas metabolizadas por el sistema P450.

Aztreonam

En un estudio en el que 15 sujetos adultos sanos recibieron una dosis única de CUBICIN 6 mg/kg por vía intravenosa y una dosis combinada de CUBICIN 6 mg/kg por vía intravenosa y aztreonam 1 g por vía intravenosa, administrados durante un período de 30 minutos, la C_{max} y el AUC_{0-∞} de la daptomicina no se vieron significativamente afectados por aztreonam.

Tobramicina

En un estudio en el que 6 hombres adultos sanos recibieron una dosis única de CUBICIN 2 mg/kg por vía intravenosa, tobramicina 1 mg/kg por vía intravenosa, y ambos en combinación, administradas durante un período de 30 minutos, la C_{max} media y el AUC_{0-∞} de la daptomicina fueron 12,7% y 8,7% mayores, respectivamente, cuando CUBICIN fue coadministrado con tobramicina. La C_{max} promedio y el AUC_{0-∞} de tobramicina fueron 10,7% y 6,6% menores, respectivamente, cuando la tobramicina fue coadministrada con CUBICIN. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La interacción entre la daptomicina y la tobramicina con una dosis clínica de CUBICIN RT es desconocida.

Warfarina

En 16 sujetos adultos sanos, la administración de CUBICIN 6 mg/kg cada 24 horas por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos por 5 días, con la administración concomitante de una dosis oral única de warfarina (25 mg) al quinto día, no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética tanto de la daptomicina como de la warfarina y no alteró significativamente la Relación Internacional Normalizada (INR).

Simvastatina

En 20 sujetos adultos sanos a una dosis diaria estable de simvastatina 40 mg, la administración de CUBICIN 4 mg/kg cada 24 horas por infusión IV durante un periodo de 30 minutos por 14 días (N=10) no tuvo efecto sobre las

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

concentraciones plasmáticas valle de la simvastatina y no se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos, incluida la miopatía esquelética, en comparación con los sujetos que recibieron placebo una vez al día (N=10) (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis; Interacciones medicamentosas, Interacciones droga-estudios de laboratorio).

Probenecid

La administración concomitante en adultos de probenecid (500 mg 4 veces al día) y una dosis única de CUBICIN 4 mg/kg por infusión IV durante un periodo de 30 minutos no alteró significativamente la C_{max} o el $AUC_{0-\infty}$ de la daptomicina.

Microbiología

La daptomicina pertenece a la clase de antibacterianos de los lipopéptidos cíclicos. La daptomicina tiene utilidad clínica para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias aerobias Gram positivas. El espectro de la actividad *in vitro* de la daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patogénicas Gram positivas clínicamente más relevantes.

La daptomicina exhibe actividad bactericida *in vitro* rápida, dependiente de la concentración, contra bacterias Gram positivas. Esto se demostró tanto por las curvas de muerte como por la relación MBC/MIC (concentración mínima bactericida/concentración mínima inhibitoria) usando la metodología de dilución en caldo.

La daptomicina mantuvo su actividad bactericida *in vitro* contra la fase estacionaria de *S. aureus* en vegetaciones endocárdicas simuladas. No se conoce su significado clínico.

Mecanismo de acción

La daptomicina se une a las membranas celulares bacterianas y causa una rápida despolarización del potencial de membrana. La pérdida de potencial de membrana ocasiona una inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, que resulta en la muerte celular bacteriana.

Resistencia

No se comprende(n) completamente el(los) mecanismo(s) de resistencia a la daptomicina. Actualmente, no hay elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a la daptomicina.

Interacciones con otros antibacterianos

Se ha estudiado *in vitro* la interacción de la daptomicina con otros antibacterianos. No se ha observado antagonismo, como se determinó a partir de los estudios de curvas de muerte. Se han observado interacciones sinérgicas *in vitro* de la daptomicina con aminoglucósidos, antibacterianos beta-lactámicos y rifampicina contra algunos aislamientos de estafilococos (incluyendo algunos aislamientos resistentes a la meticilina) y enterococos (incluyendo algunos aislamientos resistentes a la vancomicina).

Estudios realizados en adultos con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

La aparición de aislamientos no susceptibles a la daptomicina ocurrió en 2 pacientes infectados que participaron en los estudios de fase 2 y pivotaes de fase 3 realizados en pacientes adultos con cSSSI. En un caso, una cepa de *S.aureus* no susceptible fue aislada a partir de un paciente de un estudio fase 2 que recibió CUBICIN a dosis por debajo de las especificadas en el protocolo durante los primeros 5 días de terapia. En el segundo caso, una cepa no susceptible de *Enterococcus faecalis* fue aislada a partir de un paciente con una úlcera de decúbito crónica infectada que fue enrolado en un estudio con terapia de rescate.

Estudios realizados en adultos con bacteriemia /endocarditis por *S. aureus* y otros estudios postaprobación

Se recuperaron aislamientos no susceptibles en pacientes adultos durante ensayos clínicos posteriores. Se aisló *S. aureus* de un paciente en un ensayo de uso compasivo y de 7 pacientes en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*). Se aisló *E. faecium* de un paciente en un estudio realizado con enterococos resistentes a la vancomicina.

Actividad antimicrobiana

La daptomicina mostró ser activa contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos tanto *in vitro* como en las infecciones clínicas (ver Indicaciones).

Bacterias Gram positivas

Enterococcus faecalis (aislamientos susceptibles a la vancomicina únicamente)

Staphylococcus aureus (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

Streptococcus pyogenes

La misma es una lista orientativa. La resistencia y susceptibilidad de los gérmenes implicados varia continuamente.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Daptomicina.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 % de las siguientes bacterias exhiben una concentración mínima inhibitoria (MIC) *in vitro* menor o igual al punto de corte de susceptibilidad para la daptomicina contra aislamientos del género o grupo de organismos. Sin embargo, la eficacia de la daptomicina en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estas bacterias no se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram positivas

Corynebacterium jeikeium

Enterococcus faecalis (aislamientos resistentes a la vancomicina)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Enterococcus faecium (incluyendo aislamientos resistentes a la vancomicina)

Staphylococcus epidermidis (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina)

Staphylococcus haemolyticus

Métodos de pruebas de susceptibilidad

Cuando esté disponible, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar al médico los resultados de la prueba de sensibilidad *in vitro* para antimicrobianos usados en los hospitales residentes como informes periódicos que describen el perfil de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Estos informes deberían ayudar en la selección de un medicamento antibacteriano apropiado para tratamiento.

Técnicas de dilución

Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) antimicrobianas. Las MICs proveen un estimado de la susceptibilidad de la bacteria al compuesto antimicrobiano. Las MICs deben ser determinadas utilizando un método de prueba en caldo estandarizado con el caldo ajustado a un contenido de calcio de 50 mg/l. El uso del método de dilución en agar no se recomienda con la daptomicina. Las MICs deben ser interpretadas de acuerdo al criterio provisto en la tabla 5.

Técnicas de difusión

No se ha demostrado que los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona proporcionen estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a la daptomicina. El uso del método de difusión en disco no se recomienda con la daptomicina.

Tabla 5: Criterio de interpretación de susceptibilidad para la daptomicina

Patógeno	MIC* en la dilución en caldo (mcg/ml)		
	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a la meticilina y resistente a la meticilina)	≤1	(†)	(†)
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , y <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	≤1	(†)	(†)
<i>Enterococcus faecalis</i> (susceptible a la vancomicina únicamente)	≤4	(†)	(†)

Nota: S, susceptible; I, intermedio; R, resistente.

* Los criterios interpretativos MIC para *S. aureus* y *E. faecalis* son aplicables solo a las pruebas realizadas por dilución en caldo utilizando caldo Mueller-Hinton ajustado a un contenido de calcio de 50 mg/l; los criterios interpretativos MIC para *Streptococcus spp.* excepto *S. pneumoniae* son aplicables solo a las pruebas realizadas por dilución en caldo usando caldo Mueller-Hinton ajustado a un contenido de calcio de 50 mg/l, suplementado con 2 a 5% de sangre de caballo lisada, inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiental a 35°C durante 20 a 24 horas.

† La ausencia actual de datos sobre aislamientos resistentes a la daptomicina imposibilita definir cualquier categoría que no sea "Susceptible". Los aislamientos que arrojan resultados de prueba que sugieren una categoría "No Susceptible" deben

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

volverse a analizar, y si el resultado se confirma, el aislamiento debe enviarse a un laboratorio de referencia para realizar más pruebas.

Un informe de Susceptible (S) indica que es probable que la droga antimicrobiana inhiba el crecimiento del patógeno si la droga antimicrobiana alcanza la concentración generalmente alcanzable en el sitio de la infección.

Control de calidad

Los procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de controles de laboratorio para monitorear y asegurar la exactitud y la precisión de los suministros y los reactivos utilizados en el ensayo, y las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El estándar del polvo de daptomicina debería proporcionar los intervalos de valores de MIC indicados en la Tabla 6.

Tabla 6: Intervalos de control de calidad aceptables para la daptomicina a ser utilizados en la validación de los resultados de la prueba de susceptibilidad

Cepa de control de calidad	Intervalo* de MIC en la dilución en caldo (mcg/ml)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619†	0,06-0,5

* Los intervalos de control de calidad para *S. aureus* y *E. faecalis* son aplicables solo a las pruebas realizadas por dilución en caldo utilizando caldo Mueller-Hinton ajustado a un contenido de calcio de 50 mg/l; los intervalos de control de calidad para *S. pneumoniae* son aplicables solo a las pruebas realizadas por dilución en caldo usando caldo Mueller-Hinton ajustado a un contenido de calcio de 50 mg/l, suplementado con 2 a 5% de sangre de caballo lisa, inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiental a 35°C durante 20 a 24 horas.

†Esta cepa puede usarse para la validación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad cuando se prueba *Streptococcus spp.* y no *S. pneumoniae*.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes sobre la duración de la administración

Adultos

Administrar el volumen apropiado de CUBICIN RT reconstituido (concentración de 50 mg/ml) a **pacientes adultos** por vía intravenosa tanto por inyección durante un periodo de 2 minutos o por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad)

A diferencia de los adultos, NO administrar CUBICIN RT por inyección durante un periodo de 2 minutos en pacientes pediátricos.

- Pacientes pediátricos de 7 a 17 años: administrar CUBICIN RT por vía intravenosa por infusión durante un periodo de 30 minutos (ver Posología/dosificación – Modo de administración, Posología en pacientes

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

pediátricos (1 a 17 años) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI), Posología y administración de pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones de la sangre (bacteriemia) por *S. aureus*, Preparación y administración de CUBICIN RT).

- **Pacientes pediátricos de 1 a 6 años:** administrar CUBICIN RT por vía intravenosa por infusión durante un periodo de 60 minutos (ver Posología/dosificación – Modo de administración, Posología en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI), Posología y administración de pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones de la sangre (bacteriemia) por *S. aureus*, Preparación y administración de CUBICIN RT).

Posología en adultos con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI)

Administrar CUBICIN RT 4 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días.

Posología en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones complicadas de la piel de las estructuras de la piel (cSSSI)

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestran en la Tabla 7. Administrar CUBICIN RT por vía intravenosa una vez cada 24 horas por hasta 14 días.

Tabla 7: Dosis recomendada de CUBICIN RT en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con cSSSI, basada en la edad.

Rango etario	Regimen de dosificación*	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	
* Régimen de dosificación recomendado para pacientes pediátricos (1 a 17 años) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.		

Posología en pacientes adultos con infecciones de la sangre (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*, incluyendo aquellos con endocarditis infecciosa derecha, causada por aislamientos susceptibles a la meticilina como por aislamientos resistentes a la misma.

Administrar CUBICIN RT 6 mg/kg en adultos por vía intravenosa una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. Se dispone de datos limitados de seguridad para el uso de CUBICIN por más de 28 días de tratamiento. En estudios de Fase 3, hubo un total de 14 pacientes adultos tratados con CUBICIN por más de 28 días.

Posología en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones de la sangre (bacteriemia) por *S. aureus*.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con infecciones de la sangre (bacteriemia) por *S. aureus* se muestran en la Tabla 8. Administrar CUBICIN RT por vía intravenosa por inyección con cloruro de sodio 0,9% una vez cada 24 horas por hasta 42 días.

Tabla 8: Dosis recomendada de CUBICIN RT en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con bacteriemia por *S. aureus*, basada en la edad.

Rango etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 30 minutos	Hasta 42 días
7 a 11 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 30 minutos	
1 a 6 años	12 mg/kg una vez cada 24 horas mediante infusión de 60 minutos	
* Dosis recomendada para pacientes pediátricos (1 a 17 años) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.		

Posología en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos con $CL_{CR} \geq 30$ ml/min. El régimen de dosificación recomendado de CUBICIN RT en pacientes adultos con CL_{CR} menor a 30 ml/min, incluyendo pacientes adultos en hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), es 4 mg/kg (cSSSI) o 6 mg/kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 48 horas (ver Tabla 9). Cuando sea posible, CUBICIN RT debe ser administrado luego de completar la hemodiálisis en los días de hemodiálisis (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis, Disminución de la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada basal; Uso en poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia renal; Características farmacológicas/ propiedades, Farmacocinética).

Tabla 9: Dosis recomendada de CUBICIN RT en pacientes adultos

Clearance de creatinina (CL_{CR})	Régimen de dosificación en adultos	
	cSSSI	Infecciones de la sangre por <i>S. aureus</i>
≥ 30 ml/min	4 mg/kg una vez cada 24 horas	6 mg/kg una vez cada 24 horas
<30 ml/min, incluyendo hemodiálisis y CAPD	4 mg/kg una vez cada 48 horas*	6 mg/kg una vez cada 48 horas*

* Cuando sea posible, administrar CUBICIN RT luego de completar la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos:

El régimen de dosificación para CUBICIN RT en pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Preparación y administración de CUBICIN RT

Hay dos formulaciones de daptomicina que tienen diferencias con respecto a la conservación y la reconstitución. Siga cuidadosamente los procedimientos de reconstitución y conservación en el prospecto.

Reconstitución del frasco ampolla de CUBICIN RT

CUBICIN RT debe reconstituirse dentro del frasco ampolla solo con agua estéril para inyectable o agua bacteriostática para inyectable.

NO use diluyentes a base de solución salina para la reconstitución en el frasco ampolla ya que esto dará como resultado una solución hiperosmótica que puede provocar reacciones en el sitio de infusión si el producto reconstituido es administrado por inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos.

CUBICIN RT se presenta en frascos ampolla de uso único conteniendo 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. El contenido del frasco ampolla de CUBICIN RT debe reconstituirse, utilizando técnicas asépticas, a 50 mg/ml de la siguiente manera:

1. Retire la tapa flip-off de polipropileno del frasco ampolla de CUBICIN RT para dejar expuesto la parte central del tapón de goma.
2. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y deje secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma o permita que toque ninguna otra superficie.
3. Transfiera lentamente 10 ml de agua estéril para inyectable o agua bacteriostática para inyectable a través del centro del tapón de goma al frasco ampolla de CUBICIN RT. Use una aguja de transferencia estéril biselada calibre 21 o de menor diámetro, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco ampolla.
4. Gire o rote el contenido del frasco ampolla durante algunos minutos, según sea necesario, para obtener una solución totalmente reconstituida.

Instrucciones para la administración

Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente por la presencia de material particulado antes de su administración.

Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril biselada calibre 21 o de menor diámetro. Administrar por vía intravenosa por inyección o infusión tal como se describe a continuación:

Adultos

Inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos

- Para inyección intravenosa (IV) durante un periodo de 2 minutos **solo** en pacientes adultos: Administre el volumen apropiado de CUBICIN RT reconstituido (concentración de 50 mg/ml).

Infusión intravenosa por un periodo de 30 minutos

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

- Para infusión IV durante un período de 30 minutos en pacientes adultos: El volumen apropiado de CUBICIN RT reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe diluirse, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa de 50 ml conteniendo una solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años)

Infusión intravenosa durante un período de 30 o 60 minutos

- **A diferencia de los adultos, NO administrar CUBICIN RT por inyección durante un período de 2 minutos en pacientes pediátricos** (ver Posología/dosificación – Modo de administración, Instrucciones importantes sobre la duración de la administración).
- *Para infusión intravenosa durante un período de 60 minutos en pacientes pediátricos de 1 a 6 años:* el volumen apropiado de CUBICIN RT reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe diluirse, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa conteniendo 25 ml de una solución inyectable de cloruro sódico 0,9%. La tasa de infusión debe mantenerse a 0,42 ml/minuto durante el período de 60 minutos.
- *Para infusión intravenosa durante un período de 30 minutos en pacientes pediátricos de 7 a 17 años:* el volumen apropiado de CUBICIN RT reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe diluirse, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa de 50 ml conteniendo una solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%. La tasa de infusión debe mantenerse a 1,67 ml/minuto durante el período de 30 minutos.

Este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos. Debe utilizarse una técnica aséptica en la preparación de la solución IV final. La Tabla 10 a continuación proporciona las condiciones de conservación en uso de CUBICIN RT reconstituido en diluyentes intravenosos aceptables en la jeringa, el vial y la bolsa intravenosa (para reconstitución y dilución). No exceda la vida útil descrita del reconstituido y el diluido de CUBICIN RT. Descartar la solución de CUBICIN RT no utilizada.

Tabla 10: Condiciones de conservación en uso de CUBICIN RT una vez reconstituido en diluyentes intravenosos aceptables

Envase	Diluyente	Vida útil en uso	
		Temperatura ambiente (20°C-25°C)	Refrigerado (2°C-8°C)
Frasco ampolla	Agua estéril para inyectable	1 día	3 días
	Agua bacteriostática para inyectable	2 días	3 días
Jeringa*	Agua estéril para inyectable	1 día	3 días
	Agua bacteriostática para inyectable	2 días	5 días
Bolsa intravenosa	Reconstitución: Agua estéril para inyectable para dilución inmediata con una solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%.	19 horas	3 días

* Jeringa de polipropileno con tapón elastomérico.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Soluciones intravenosas compatibles

CUBICIN RT reconstituido es compatible con agua estéril para inyectable, agua bacteriostática para inyectable y solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%. (Ver Posología/dosificación – Modo de administración, Preparación y administración de CUBICIN RT).

Incompatibilidades

CUBICIN RT no es compatible con diluyentes que contengan dextrosa.

CUBICIN RT no debe utilizarse junto con las bombas de infusión elastoméricas ReadyMED®. Los estudios de estabilidad de las soluciones de CUBICIN conservadas en las bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® identificaron una impureza (2-mercaptobenzotiazol) filtrada de este sistema de bombeo hacia la solución de CUBICIN.

Debido a la disponibilidad limitada de datos sobre la compatibilidad de CUBICIN RT con otras sustancias intravenosas, no deben adicionarse aditivos y otros medicamentos a los frascos ampolla de uso único de CUBICIN RT o a las bolsas de infusión, o ser infundidos simultáneamente con CUBICIN RT a través de la misma vía intravenosa. Si la misma vía IV es usada para la infusión secuencial de diferentes drogas, la vía debe ser limpiada con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión de CUBICIN RT.

CONTRAINDICACIONES

CUBICIN RT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la daptomicina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Daptomicina.

Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad con el uso agentes antibacterianos, incluyendo CUBICIN, y pueden poner en riesgo la vida. Si ocurre una reacción alérgica a CUBICIN RT, discontinúe la droga e instituya una terapia apropiada (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización).

Miopatía y rbdomiólisis

Se ha reportado miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos de los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) de más de 10 veces el límite superior normal (ULN), con el uso de CUBICIN. Se ha reportado rbdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización).

Los pacientes que reciben CUBICIN RT deben ser monitoreados ante el desarrollo de dolor muscular o debilidad, particularmente en las extremidades distales. En los pacientes que reciben CUBICIN RT, los niveles de CPK deben controlarse semanalmente, y más frecuentemente en los pacientes que recibieron tratamiento previo

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

reciente o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o aquellos que presentan elevaciones de los niveles de CPK durante el tratamiento de CUBICIN RT.

En pacientes adultos con insuficiencia renal, tanto la función renal como la CPK deben controlarse con una frecuencia mayor que una vez por semana (ver Uso en poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia renal; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

En los estudios de Fase 1 y los ensayos clínicos de Fase 2 en adultos, las elevaciones de CPK parecían ser más frecuentes cuando CUBICIN era administrado más de una vez al día. Por lo tanto, CUBICIN RT no debe administrarse con una frecuencia mayor que una vez al día.

CUBICIN RT debe discontinuarse en pacientes con signos y síntomas inexplicables de miopatía junto con elevaciones CPK en niveles > 1,000 U/l (~ 5x ULN), y en pacientes sin síntomas reportados que presentan elevaciones marcadas en CPK, con niveles >2,000 U/l (≥10x ULN). Además, debe considerarse la suspensión de agentes asociados con rabdomiólisis, como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, temporalmente en pacientes que reciben CUBICIN RT (ver Interacciones medicamentosas, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa).

Neumonía eosinofílica

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que reciben CUBICIN (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización). En los casos reportados asociados con CUBICIN, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, y 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 desarrollan estos signos y síntomas mientras reciben CUBICIN RT deben someterse a una evaluación clínica rápida, y CUBICIN RT debe ser discontinuado inmediatamente. Se recomienda el tratamiento con esteroides sistémicos.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de neuropatía periférica durante la experiencia post-comercialización de CUBICIN (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización). Por lo tanto, los médicos deben estar alertas ante la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben CUBICIN RT. Se debe monitorear la neuropatía y considerar la discontinuación del tratamiento.

Efectos potenciales del sistema nervioso y/o del sistema muscular en pacientes pediátricos menores de 12 meses

Evite el uso de CUBICIN RT en pacientes pediátricos menores de 12 meses debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (tanto periférico y/o central) observados en perros neonatos tras la administración intravenosa de daptomicina (ver Datos de seguridad preclínica)

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han reportado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluido CUBICIN, y puede variar en severidad desde una diarrea leve hasta una colitis

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

fatal (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización). El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibacterianos. Es necesario mantener un cuidadoso historial médico porque se ha reportado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba interrumpirse el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra *C. difficile*. Debe instituirse la administración apropiada de líquidos y electrolitos, suplementos de proteínas, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y cirugía según lo indicado clínicamente.

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

En pacientes con bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus* o respuesta clínica insatisfactoria se deberán repetir los hemocultivos. Si un hemocultivo es positivo para *S. aureus*, se debe realizar una prueba de susceptibilidad de concentración mínima inhibitoria (MIC) del aislamiento utilizando un procedimiento estandarizado, y una evaluación diagnóstica del paciente para descartar focos de infección secuestrados. Se puede requerir una intervención quirúrgica apropiada (por ejemplo., desbridamiento, retiro de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo valvular) y/o la consideración de un cambio en el régimen antibacteriano.

El fracaso del tratamiento debido a una bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus* puede deberse a susceptibilidad reducida a la daptomicina (como se evidencia al aumentar la MIC del aislamiento de *S. aureus*) (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*).

Disminución de la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada basal

Se dispone de datos limitados a partir de dos ensayos clínicos de Fase 3 de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) para determinar la eficacia clínica del tratamiento con CUBICIN en pacientes adultos con clearance de creatinina (CL_{CR}) <50 ml/min; sólo 31/534 (6%) de los pacientes tratados con CUBICIN en la población con intención a tratar (ITT) tenían un CL_{CR} basal <50 ml/min. La Tabla 11 muestra el número de pacientes adultos por función renal y grupo de tratamiento que presentaron éxito clínico en los ensayos de cSSSI de Fase 3.

Tabla 11: Tasa de éxito clínico por función renal y grupo de tratamiento en los ensayos de Fase 3 de cSSSI en pacientes adultos (Población: ITT)

CL _{CR}	Tasa de éxito n/N (%)	
	CUBICIN	Comparador

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

	4 mg/kg cada 24 horas	
50-70 ml/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30-<50 ml/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

En un análisis de subgrupo de la población ITT en el ensayo de Fase 3 de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, las tasas de éxito clínico, determinadas por un comité ciego de adjudicación al tratamiento (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*), en los pacientes adultos tratados con CUBICIN fueron más bajas en pacientes con CL_{CR} basal <50 ml/min (ver Tabla 12). No se observó una disminución de la magnitud mostrada en la Tabla 12 en pacientes tratados con el comparador.

Tabla 12: Tasas de éxito clínico del comité de adjudicación en la prueba de curación por clearance de creatinina basal y subgrupo de tratamiento en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos (Población: ITT)

CL _{CR} basal	Tasa de éxito n/N (%)			
	CUBICIN 6 mg/kg cada 24 horas		Comparador	
	Bacteriemia	Endocarditis infecciosa derecha	Bacteriemia	Endocarditis infecciosa derecha
>80 ml/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50-80 ml/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30-<50 ml/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Considere estos datos al seleccionar la terapia antibacteriana a usar en pacientes adultos con insuficiencia renal basal moderada a grave.

Interacciones droga-estudios de laboratorio

Se ha observado que concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de la daptomicina causan una falsa prolongación significativa dependiente de la concentración en el tiempo de protrombina (TP) y una elevación de la Relación Internacional Normalizada (IRN) cuando se utilizan ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante para la valoración (ver Interacciones medicamentosas, Interacciones droga-estudios de laboratorio).

Microorganismos no susceptibles

El uso de antibacterianos puede favorecer la proliferación de microorganismos no susceptibles. Si se produce una superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Es poco probable que la prescripción de CUBICIN RT en ausencia de una infección bacteriana demostrada o sospechada con una alta probabilidad brinde beneficios al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

En sujetos adultos sanos, la administración concomitante de CUBICIN y simvastatina no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de simvastatina, y no hubo reportes de miopatía esquelética (ver Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

Sin embargo, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, que se manifiesta como dolor muscular o debilidad asociado con niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK). En el ensayo de Fase 3 en adultos con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, algunos pacientes que recibieron tratamiento previo o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa desarrollaron elevaciones en los niveles de CPK (ver Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos). La experiencia en la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y CUBICIN en pacientes es limitada; por lo tanto, debe considerarse suspender temporalmente el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en pacientes que reciben CUBICIN RT.

Interacciones droga-estudios de laboratorio

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

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos limitados publicados sobre el uso de CUBICIN RT en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado a la droga para los principales defectos de nacimiento y abortos involuntarios. En los estudios de reproducción animal realizados en ratas y conejos, se administró daptomicina por vía intravenosa

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

durante la organogénesis en dosis de 2 y 4 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos de 6 mg/kg (en base al área de superficie corporal). No se observó evidencia de resultados adversos de desarrollo.

Se desconoce el riesgo basal de los principales defectos de nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo basal de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

Datos

Datos en animales

Se administró daptomicina por vía intravenosa a dosis de 5, 20, o 75 mg/kg/día en ratas preñadas durante los días de gestación 6 a 18. La ganancia de peso corporal materno disminuyó a 75 mg/kg/día. No se observaron efectos embrionarios/fetales a la dosis más alta de 75 mg/kg/día, una dosis aproximadamente 2 veces mayor que en humanos-la dosis máxima recomendada de 6 mg/kg (en base al área de superficie corporal).

Se administró daptomicina por vía intravenosa a dosis de 5, 20, o 75 mg/kg/día en conejas preñadas durante los días 6 a 15 de gestación. La ganancia de peso corporal y el consumo de alimentos maternos disminuyeron a 75 mg/kg/día. No se observaron efectos embrionarios/fetales a la dosis más alta de 75 mg/kg /día, una dosis aproximadamente 4 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada de 6 mg/kg (en base al área de superficie corporal).

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo pre/postnatal, se administró daptomicina por vía intravenosa a ratas hembras a dosis de 2, 25, 75 mg/kg/día desde 14 días antes del apareamiento hasta la lactancia/día 20 postparto. No se observaron efectos en el desarrollo pre/postnatal a la dosis más alta de 75 mg/kg/día, una dosis aproximadamente 2 veces mayor que la dosis máxima recomendada en humanos de 6 mg/kg (en base al área de superficie corporal).

Lactancia

Resumen de riesgo

Los datos limitados publicados muestran que la daptomicina está presente en la leche materna humana a dosis del 0,1% de la dosis materna. No hay información disponible de los efectos de la daptomicina en el lactante o sobre los efectos de la daptomicina en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de CUBICIN de la madre y cualquier posible reacción adversa sobre el lactante por CUBICIN RT o por la condición materna subyacente.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de CUBICIN RT en el tratamiento de cSSSI e infecciones de la sangre por *S. aureus* (bacteriemia) se han establecido en los grupos de edad de 1 a 17 años. El uso de CUBICIN RT en estos grupos de edad está respaldado por evidencia obtenida a partir de estudios adecuados y bien controlados realizados en adultos, junto con datos adicionales obtenidos de estudios farmacocinéticos realizados en pacientes pediátricos, y estudios de seguridad, eficacia y estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos con cSSSI e infecciones de la sangre por *S. aureus* (ver Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos; Características

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

farmacológicas/propiedades, Farmacocinética; Estudios clínicos, Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de un año. Evite el uso de CUBICIN RT en pacientes pediátricos menores de un año de edad debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (tanto periférico y/o central) observados en perros neonatos (ver Advertencias y precauciones, Efectos potenciales del sistema nervioso y/o del sistema muscular en pacientes pediátricos menores de 12 meses; Datos de seguridad preclínica).

CUBICIN RT no está indicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal debido a que la dosis no ha sido establecida para estos pacientes.

CUBICIN RT no se ha estudiado en pacientes pediátricos con otras infecciones bacterianas.

Uso en personas de edad avanzada

De los 534 pacientes adultos tratados con CUBICIN en ensayos clínicos controlados de Fase 3 con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI), el 27% tenía 65 años o más y el 12% tenía 75 años o más. De los 120 pacientes adultos tratados con CUBICIN en el ensayo clínico controlado de Fase 3 con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, el 25% tenía 65 años o más y 16% tenía 75 años o más. En los estudios de Fase 3 en adultos con cSSSI y bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, las tasas de éxito clínico fueron menores en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años. Además, los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años.

La exposición a la daptomicina fue mayor en sujetos de edad avanzada sanos que en sujetos adultos jóvenes sanos. Sin embargo, el ajuste de la dosis de CUBICIN RT no está recomendado para pacientes de edad avanzada con clearance de creatinina (CL_{CR}) ≥ 30 ml/min (ver Posología/dosificación – Modo de administración, Posología en pacientes con insuficiencia renal; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

La daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda una modificación del intervalo de dosis de CUBICIN RT para pacientes adultos con $CL_{CR} < 30$ ml/min, incluidos pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD). En pacientes adultos con insuficiencia renal, tanto la función renal como la creatina fosfoquinasa (CPK) deben monitorearse con más frecuencia que una vez a la semana (ver Posología/dosificación – Modo de administración, Posología en pacientes con insuficiencia renal; Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis, Disminución de la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada basal; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

No se ha establecido el régimen de dosificación de CUBICIN RT en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Animales adultos

En animales, la administración de la daptomicina se ha asociado con efectos sobre el musculo esquelético. Sin embargo, no hubo cambios sobre el musculo cardiaco o liso. Los efectos sobre el musculo esquelético se caracterizaron por cambios microscópicos degenerativos/regenerativos y aumentos variables de la creatina

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

fosfoquinasa (CPK). No hubo fibrosis evidente ni rabdomiólisis en los estudios de dosis repetidas a las dosis más altas administradas a ratas (150 mg/kg/día) y perros (100 mg/kg/día). El grado de miopatía esquelética no mostró ningún aumento cuando el tratamiento fue extendido de 1 mes hasta 6 meses. La severidad fue dosis-dependiente. Todos los efectos musculares, incluyendo cambios microscópicos, fueron totalmente reversibles dentro de los 30 días después del cese de la administración.

En animales adultos, los efectos sobre los nervios periféricos (caracterizados por la degeneración axonal y frecuentemente acompañados por pérdidas significativas del reflejo patelar, reflejo nauseoso, y percepción del dolor) fueron observados con dosis de daptomicina más altas que aquellas asociadas con miopatía esquelética. Se observaron deficiencias en los reflejos patelares de los perros dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de tratamiento a dosis de 40 mg/kg/día (9 veces la C_{max} humana a la dosis de 6 mg/kg/día), con alguna mejora clínica observada dentro de las 2 semanas después del cese de la administración. Sin embargo, a dosis de 75 mg/kg/día durante 1 mes, 7 de 8 perros no pudieron recuperar completamente las respuestas del reflejo patelar dentro de un período de recuperación de 3 meses. En un estudio separado realizado en perros recibiendo dosis de 75 y 100 mg/kg/día durante 2 semanas, se observaron cambios histológicos mínimos residuales a los 6 meses después del cese de la administración. Sin embargo, la recuperación de la función nerviosa periférica fue evidente.

Los estudios de distribución tisular en ratas mostraron que la daptomicina es retenida en el riñón pero parece penetrar la barrera hematoencefálica solo mínimamente después de dosis únicas y múltiples.

Animales jóvenes

Los órganos diana de los efectos relacionados con la daptomicina en perros jóvenes de 7 semanas fueron el músculo esquelético y los nervios, los mismos órganos diana que en perros adultos. En perros jóvenes, se observaron efectos nerviosos a concentraciones sanguíneas de daptomicina más bajas que en perros adultos tras 28 días de administración. En contraste con los perros adultos, los perros jóvenes también mostraron evidencia de efectos en los nervios de la médula espinal y los nervios periféricos tras 28 días de administración. No se observaron efectos nerviosos en perros jóvenes tras 14 días de administración a dosis de hasta 75 mg/kg/día.

La administración de daptomicina a perros jóvenes de 7 semanas durante 28 días a dosis de 50 mg/kg/día produjo efectos degenerativos mínimos en el nervio periférico y la médula espinal en varios animales, sin signos clínicos correspondientes. Una dosis de 150 mg/kg/día durante 28 días produjo una degeneración mínima en el nervio periférico y la médula espinal así como una degeneración mínima a leve en el músculo esquelético en la mayoría de los animales, acompañada de debilidad muscular leve a severa evidente en la mayoría de los perros. Tras una fase de recuperación de 28 días, el examen microscópico reveló la recuperación del músculo esquelético y de los efectos del nervio cubital, pero aún se observó degeneración nerviosa en el nervio ciático y la médula espinal en todos los perros a dosis de 150 mg/kg/día.

Tras la administración de daptomicina una vez al día a perros jóvenes durante 28 días, se observaron efectos microscópicos en el tejido nervioso a un valor de la C_{max} de 417 mcg/ml, que es aproximadamente 3 veces menor que el valor de la C_{max} asociado con los efectos nerviosos en perros adultos tratados una vez al día con daptomicina durante 28 días (1308 mcg/ml).

Animales neonatos

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Los perros neonatos (4 a 31 días) fueron más sensibles a los efectos adversos relacionados con la daptomicina en el sistema nervioso y/o muscular que los perros jóvenes o adultos. En perros neonatos, los efectos adversos en el sistema nervioso y/o muscular se asociaron con un valor de C_{max} aproximadamente 3 veces menor que la C_{max} en perros jóvenes, y 9 veces menor que la C_{max} en perros adultos tras 28 días de administración. A una dosis de 25 mg/kg/día con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 147 mcg/ml y 717 mcg·h/ml, respectivamente (1,6 y 1,0 veces la C_{max} y el AUC humano adulto, respectivamente, a dosis de 6 mg/kg/día), se observaron signos clínicos leves de espasmos y una incidencia de rigidez muscular sin efecto correspondiente en el peso corporal. Se descubrió que estos efectos eran reversibles dentro de los 28 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

A niveles de dosis mayores de 50 y 75 mg/kg/día con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de ≥ 321 mcg/ml y ≥ 1470 mcg·h/ml, respectivamente, se observaron signos clínicos marcados de espasmos, rigidez muscular en las extremidades y deterioro en el uso de las extremidades. Las disminuciones resultantes en el peso corporal y el estado general del cuerpo a dosis ≥ 50 mg/kg/día requirieron la interrupción temprana por PND19.

La evaluación histopatológica no reveló ningún cambio relacionado con la daptomicina en el tejido del sistema nervioso periférico y central, así como en el músculo esquelético u otros tejidos evaluados, a cualquier nivel de dosis.

No se observaron efectos adversos en los perros que recibieron daptomicina a 10 mg/kg/día, el NOAEL, con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 62 mcg/ml y 247 mcg·h/ml, respectivamente (o 0,6 y 0,4 veces la C_{max} y AUC del humano adulto, respectivamente a la dosis de 6 mg/kg).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas son descriptas, o descriptas con mayor detalle, en otras secciones:

- Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad)
- Miopatía y rabdomiólisis (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis)
- Neumonía eosinofílica (ver Advertencias y precauciones, Neumonía eosinofílica)
- Neuropatía periférica (ver Advertencias y precauciones, Neumonía periférica)
- Prolongación del tiempo de protrombina/aumento de la Relación Internacional Normalizada (IRN) (ver Advertencias y precauciones, Interacciones droga-estudios de laboratorio; Interacciones medicamentosas, Interacciones droga-estudios de laboratorio)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en ensayos clínicos realizados en pacientes adultos

Los ensayos clínicos enrolaron 1864 pacientes adultos tratados con CUBICIN y 1416 tratados con el comparador.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en adultos

En los estudios de Fase 3 de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) realizados en pacientes adultos, CUBICIN se interrumpió en 15/534 (2,8%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se interrumpió en 17/558 (3,0%) pacientes.

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en pacientes adultos con cSSSI (recibiendo CUBICIN 4 mg/kg) se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y \geq en el grupo de tratamiento con un comparador en los ensayos de Fase 3 de cSSSI

Reacción adversa	Pacientes adultos (%)	
	CUBICIN 4 mg/kg (N=534)	Comparador* (N=558)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	5,2	4,3
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5,4	5,4
Mareos	2,2	2,0
Trastornos cutáneos/subcutáneos		
Rash	4,3	3,8
Pruebas de diagnóstico		
Pruebas de función hepática anormales	3,0	1,6
CPK elevada	2,8	1,8
Infecciones		
Infecciones del tracto urinario	2,4	0,5
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2,4	1,4
Trastornos respiratorios		
Disnea	2,1	1,6

*Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo, nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas)

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento (posiblemente o probablemente relacionadas con el medicamento) que ocurrieron en $< 1\%$ de los pacientes adultos que recibieron CUBICIN en los ensayos para cSSSI fueron:

Generales: fatiga, debilidad, rigores, enrojecimiento, hipersensibilidad

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Sistema sanguíneo/linfático: leucocitosis, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, aumento de la Relación Internacional Normalizada (INR)

Sistema cardiovascular: arritmia supraventricular

Sistema dermatológico: eczema

Sistema digestivo: distensión abdominal, estomatitis, ictericia, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica

Sistema metabólico/nutricional: hipomagnesemia, aumento del bicarbonato sérico, desequilibrio electrolítico

Sistema musculoesquelético: mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, artralgia

Sistema nervioso: vértigo, alteración del estado mental, parestesia

Sentidos: alteración del gusto, irritación ocular

Ensayos de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* realizados en adultos

En el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos, CUBICIN se interrumpió en 20/120 (16,7%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se interrumpió en 21/116 (18,1%) pacientes.

Se notificaron infecciones severas por Gram negativos (incluyendo infecciones del torrente sanguíneo) en 10/120 (8,3%) pacientes en tratamiento con CUBICIN y en 0/115 pacientes tratados con el comparador. Los pacientes tratados con comparador recibieron terapia dual que incluyó una dosis inicial de gentamicina durante 4 días. Las infecciones se informaron durante el tratamiento y durante el seguimiento temprano y tardío. Las infecciones por Gram negativos incluyeron colangitis, pancreatitis alcohólica, osteomielitis esternal/mediastinitis, infarto intestinal, enfermedad de Crohn recurrente, sepsis asociada a catéter recurrente y urosepsis recurrente causada por varias bacterias Gram negativas diferentes.

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos (SOC), observadas en pacientes adultos con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* (recibiendo CUBICIN 6 mg/kg) se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y \geq en el grupo de tratamiento con un comparador en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Reacción adversa*	Pacientes adultos n (%)	
	CUBICIN 6 mg/kg (N=120)	Comparador† (N=116)
Infecciones e infestaciones		
Sepsis NOS	6 (5%)	3 (3%)
Bacteriemia	6 (5%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal NOS	7 (6%)	4 (3%)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor de pecho	8 (7%)	7 (6%)
Edema NOS	8 (7%)	5 (4%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Dolor faringolaríngeo	10 (8%)	2 (2%)
Trastornos de la piel y subcutáneos		
Prurito	7 (6%)	6 (5%)
Aumento de sudor	6 (5%)	0 (0%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	11 (9%)	8 (7%)
Determinaciones		
Aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea	8 (7%)	1 (1%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión NOS	7 (6%)	3 (3%)

* NOS, no especificado de otra manera.

† Comparador: vancomicina (1g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo., nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina; 2 g IV cada 4 horas), cada uno con una dosis inicial baja de gentamicina.

Las siguientes reacciones, no incluidas anteriormente, fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas con la droga en el grupo de tratamiento con CUBICIN:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: eosinofilia, linfadenopatía, trombocitemia, trombocitopenia

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, aleteo auricular, paro cardíaco

Trastornos de oído y laberinto: tinnitus

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: boca seca, malestar epigástrico, dolor gingival, hipoestesia oral

Infecciones e Infestaciones: infección por *Candida* NOS, candidiasis vaginal, fungemia, candidiasis oral, infección fúngica del tracto urinario

Determinaciones: aumento del fósforo en la sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento del INR, prueba de la función hepática anormal, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, prolongación del tiempo de protrombina

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito NOS

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia

Trastornos del sistema nervioso: discinesia, parestesia

Trastornos psiquiátricos: alucinación NOS

Trastornos renales y urinarios: proteinuria, insuficiencia renal NOS

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito generalizado, erupción vesicular

Otros estudios realizados en adultos

En ensayos de Fase 3 de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) realizados en pacientes adultos, la tasa de mortalidad y las tasas de eventos cardiorrespiratorios serios fueron mayores en los pacientes tratados con CUBICIN que en los pacientes tratados con un comparador. Estas diferencias se debieron a la falta de efectividad terapéutica de CUBICIN en el tratamiento de NAC en pacientes que experimentaron estos efectos adversos (ver Indicaciones, Limitaciones de uso).

Cambios en pruebas de laboratorio en adultos

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en adultos

En los ensayos de Fase 3 de cSSSI realizados en pacientes adultos que recibieron CUBICIN a una dosis de 4 mg/kg, las elevaciones en los niveles de CPK se informaron como eventos adversos clínicos en 15/534 (2,8%) pacientes tratados con CUBICIN, en comparación con 10/558 pacientes tratados con un comparador (1,8%). De los 534 pacientes tratados con CUBICIN, 1 (0,2%) tuvo síntomas de dolor muscular o debilidad asociada con elevaciones de la CPK más de 4 veces el límite superior normal (LSN). Los síntomas se resolvieron en 3 días y la CPK volvió a la normalidad dentro de los 7 a 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis). La Tabla 15 resume los cambios de la CPK desde el nivel basal hasta el final de la terapia en los ensayos de cSSSI realizados en pacientes adultos.

Tabla 15: Incidencia de las elevaciones de la CPK desde el nivel basal durante la terapia en el grupo de tratamiento con CUBICIN o el grupo de tratamiento con un comparador en ensayos de Fase 3 de cSSSI en adultos

Cambios de la CPK	Todos los pacientes adultos				Pacientes adultos con valores basales normales de CPK			
	CUBICIN 4 mg/kg (N=430)		Comparador* (N=459)		CUBICIN 4 mg/kg (N=374)		Comparador* (N=392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Sin aumento	90,7	390	91,1	418	91,2	341	91,1	357
Valores máximos > 1 x LSN†	9,3	40	8,9	41	8,8	33	8,9	35
> 2 x LSN	4,9	21	4,8	22	3,7	14	3,1	12
> 4 x LSN	1,4	6	1,5	7	1,1	4	1,0	4
> 5 x LSN	1,4	6	0,4	2	1,1	4	0,0	0
> 10 x LSN	0,5	2	0,2	1	0,2	1	0,0	0

Nota: Las diferencias en las elevaciones de la CPK observadas en pacientes adultos tratados con CUBICIN o un comparador no fueron clínica o estadísticamente significativas.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo., nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

† LSN (Límite superior normal) se define como 200 U/L.

Ensayos de bacteriemia/endocarditis por S.aureus realizados en adultos

En el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos, a una dosis de 6 mg/kg, 11/120 (9,2%) de los pacientes tratados con CUBICIN, incluyendo dos pacientes con niveles basales de CPK >500 U/l, tuvieron elevaciones de la CPK a niveles >500 U/l, en comparación con 1/116 (0,9%) pacientes tratados con un comparador. De los 11 pacientes tratados con CUBICIN, 4 tuvieron tratamiento previo o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Tres de estos 11 pacientes tratados con CUBICIN interrumpieron el tratamiento debido a la elevación de la CPK, mientras que el paciente tratado con un comparador no interrumpió su tratamiento (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis).

Experiencia en ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en pacientes pediátricos

La seguridad de CUBICIN fue evaluada en un ensayo clínico (en cSSSI), que incluyó 256 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) tratados con CUBICIN intravenoso y 133 pacientes tratados con un comparador. A los pacientes se les administró dosis dependientes de la edad una vez al día por un período de tratamiento de hasta 14 días (la mediana de tratamiento fue de 3 días). Las dosis administradas por grupo de edad fueron: 10 mg/kg para 1 a <2 años, 9 mg/kg para 2 a 6 años, 7 mg/kg para 7 a 11 años y 5 mg/kg para 12 a 17 años (ver Estudios clínicos). Los pacientes tratados con CUBICIN fueron (51%) hombres, (49%) mujeres y (46%) caucásicos y (32%) asiáticos.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En el estudio de cSSSI, CUBICIN se discontinuó en 7/256 (2,7%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se discontinuó en 7/133 (5,3%) pacientes.

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en estos pacientes pediátricos con cSSSI se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron > o = que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de cSSSI

Reacción adversa	CUBICIN (N=256)	Comparador* (N=133)
	N (%)	N (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	18 (7,0)	7 (5,3)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Vómitos	7 (2,7)	1 (0,8)
Dolor abdominal	5 (2,0)	0
Trastornos de la piel y subcutáneos		
Prurito	8 (3,1)	2 (1,5)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	10 (3,9)	4 (3,0)
Determinaciones		
Aumento de la CPK en sangre	14 (5,5)	7 (5,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	7 (2,7)	3 (2,3)

* Los comparadores incluyeron terapia intravenosa con vancomicina, clindamicina o una penicilina antiestafilocócica semisintética (naftilina, oxacilina o cloxacilina)

El perfil de seguridad en el ensayo clínico de cSSSI en pacientes pediátricos fue similar al observado en pacientes adultos.

Estudios de bacteriemia por *S. aureus* realizados en pacientes pediátricos

La seguridad de CUBICIN fue evaluada en un ensayo clínico (bacteriemia por *S. aureus*), en el cual se trató a 55 pacientes pediátricos con CUBICIN intravenoso y a 26 pacientes con un comparador. Los pacientes recibieron dosis dependientes de la edad una vez al día por un período de tratamiento de hasta 42 días (la duración media del tratamiento IV fue de 12 días). Las dosis por grupo de edad fueron: 12 mg/kg para 1 a <6 años, 9 mg/kg para 7 a 11 años y 7 mg/kg para 12 a 17 años. Los pacientes tratados con CUBICIN fueron (69%) hombres y (31%) mujeres. No se enrolaron pacientes de 1 a <2 años.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En el estudio bacteriemia, CUBICIN se discontinuó en 3/55 (5,5%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se discontinuó en 2/26 (7,7%) pacientes.

Reacciones adversas más comunes

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en estos pacientes pediátricos con bacteriemia se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥5% de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron > o = que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de bacteriemia

Reacción adversa	CUBICIN	Comparador
------------------	---------	------------

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

	(N=55)	(N=26)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	6 (10,9)	2 (7,7)
Determinaciones		
Aumento de la CPK en sangre	4 (7,3)	0

* Los comparadores incluyeron terapia intravenosa con vancomicina, cefazolina o una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, oxacilina o cloxacilina)

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en la experiencia post-comercialización con CUBICIN. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño indefinido, no es posible estimar con exactitud su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Generales y condiciones del sitio de administración: pirexia

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), prurito, urticaria, dificultad para respirar, dificultad para deglutir, eritema troncal y eosinofilia pulmonar (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones, Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad)

Infecciones e infestaciones: diarrea asociada a *Clostridium difficile* (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada a *Clostridium difficile*).

Trastornos musculoesqueléticos: aumento de la mioglobina; rabdomiólisis (algunos informes involucraron pacientes tratados concomitantemente con CUBICIN e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis; Interacciones medicamentosas, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, neumonía eosinofílica, neumonía organizada (ver Advertencias y precauciones, Neumonía eosinofílica)

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica (ver Advertencias y precauciones, Neuropatía periférica)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones severas de la piel, incluyendo síndrome Stevens-Johnson y rash vesiculobuloso (con o sin compromiso de las mucosas), pustulosis exantemática generalizada aguda

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, insuficiencia renal, y falla renal

Sentidos especiales: alteraciones visuales

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Adultos con cSSSI

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

Los pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) clínicamente documentadas fueron enrolados en dos ensayos randomizados, multicéntricos, multinacionales 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 antiestafilocócica semisintética (por ejemplo, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina, 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 basal fueron excluidos. Los pacientes con un clearance de creatinina (CL_{CR}) entre 30 y 70 ml/min debieron recibir una dosis más baja de CUBICIN tal como se especificaba en el protocolo; no obstante, la mayoría de los pacientes de esta subpoblación no recibieron una dosis ajustada de CUBICIN.

Tabla 18: Diagnóstico primario del investigador en los ensayos de cSSSI en pacientes adultos (Población: ITT)

Diagnóstico primario	Pacientes adultos (CUBICIN/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†	39 (15%) / 32 (12%)	56 (21%) / 51 (18%)	95 (18%) / 83 (15%)

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

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

Un ensayo fue realizado principalmente en Estados Unidos y Sudáfrica (estudio 9801), y el segundo fue realizado en otros países fuera de Estados Unidos (estudio 9901). Ambos ensayos fueron similares en cuanto al diseño pero difirieron en las características del paciente, incluyendo historial de diabetes y enfermedad vascular periférica. Hubo un total de 534 pacientes adultos tratados con CUBICIN y 558 pacientes tratados con un comparador en los dos ensayos. La mayor parte de los pacientes (89,7%) recibieron exclusivamente medicación intravenosa.

Los criterios de valoración de eficacia en ambos ensayos fueron las tasas de éxito en la población con intención a tratar (ITT) y en la población clínicamente evaluable (CE). En el estudio 9801, las tasas de éxito en la población ITT fueron 62,5% (165/264) en pacientes tratados con CUBICIN y 60,9% (162/266) en pacientes tratados con un comparador. Las tasas de éxito clínico en la población CE fueron 76,0% (158/208) en pacientes tratados con CUBICIN y 76,7% (158/206) en pacientes tratados con un comparador. En el estudio 9901, las tasas de éxito clínico en la población ITT fueron 80,4% (217/270) en pacientes tratados con CUBICIN y 80,5% (235/292) en

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

pacientes tratados con un comparador. Las tasas de éxito en la población CE fueron 89,9% (214/238) en pacientes tratados con CUBICIN y 90,4% (226/250) en pacientes tratados con un comparador.

Las tasas de éxito por un patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables son presentadas en la Tabla 19.

Tabla 19: Tasas de éxito clínico por un patógeno infectante en los ensayos de cSSSI en pacientes adultos (Población: microbiológicamente evaluable)

Patógeno	Tasa de éxito n/N (%)	
	CUBICIN	Comparador*
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a la meticilina (MSSA)†	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA) †	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 susceptible a la vancomicina)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

† Según lo determinado por el laboratorio central.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años) con cSSSI

El ensayo de cSSSI en pacientes pediátricos fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, randomizado, comparativo. El ensayo enroló un total de 396 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel causadas por patógenos Gram positivos. Los pacientes que se sabía que tenían bacteriemia, osteomielitis, endocarditis, y neumonía basal fueron excluidos. Los pacientes fueron enrolados en un enfoque gradual en cuatro grupos según su grupo etario y se les administró la dosis de CUBICIN 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 (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 para recibir CUBICIN o un estándar de cuidado (Standard Of Care, SOC) como comparador, que incluía terapia intravenosa con vancomicina, clindamicina, o una penicilina antiestafilocócica semisintética (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).

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

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. De estos pacientes, 257 fueron randomizados al grupo de CUBICIN y 132 al grupo comparador. Aproximadamente el 95% de los pacientes cambiaron luego a una terapia oral. El día promedio del cambio fue el día 4, dentro de un rango de 1 a 14 días. Las tasas de éxito clínico determinadas al día 7-14 luego de la última dosis de la terapia (IV y oral) (visita TOC) fueron 88% (227/257) para CUBICIN y 86% (114/132) para el comparador.

Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Adultos con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

La eficacia de CUBICIN en el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia por *S. aureus* fue demostrada en un ensayo abierto, randomizado, controlado, multinacional, multicéntrico. En este ensayo, los pacientes adultos con al menos un cultivo sanguíneo positivo para *S. aureus* obtenido dentro de los dos días anteriores a la primera dosis de la droga en estudio e independientemente de la fuente fueron reclutados y randomizados para recibir daptomicina (6 mg/kg IV cada 24 horas) o un estándar de cuidado [una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafticina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina) 2 g 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 una mediana de 4 días, comparado con 1 paciente (<1%) en el grupo de CUBICIN. Se excluyeron los pacientes con válvulas cardíacas protésicas, materiales extraños intravasculares para los que no estaba planeado su retiro dentro de 4 días después de la primera dosis de la medicación del estudio, neutropenia grave, osteomielitis conocida, infecciones polimicrobianas del torrente sanguíneo, clearance de creatinina <30 ml/min, y neumonía.

Al comienzo del estudio, los pacientes fueron clasificados según su probabilidad de endocarditis utilizando los criterios de Duke modificados (Posible, Definido, o Sin endocarditis). Se realizaron ecocardiografías, incluyendo un ecocardiograma transesofágico (TEE) dentro de los 5 días siguientes al reclutamiento en el estudio. La elección del agente comparador fue basada en la susceptibilidad del aislamiento de *S. aureus* a la oxacilina. La duración del tratamiento de estudio fue basada en el diagnóstico clínico del investigador. Los diagnósticos finales y evaluaciones de los resultados en la prueba de curación (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) fueron realizados por un comité ciego de adjudicación del tratamiento, utilizando definiciones clínicas especificadas en el protocolo y un criterio de valoración final primario compuesto (éxito clínico y microbiológico) en la visita de la prueba de curación.

Un total de 246 pacientes ≥18 años (124 CUBICIN, 122 comparador) con bacteriemia por *S. aureus* fueron randomizados a 48 centros en los EE.UU. y Europa. En la población ITT, 120 pacientes recibieron CUBICIN y 115 recibieron un comparador (62 recibieron una penicilina antiestafilocócica semisintética y 53 recibieron vancomicina). Treinta y cinco pacientes tratados con una penicilina antiestafilocócica semisintética recibieron

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

inicialmente vancomicina por 1 a 3 días mientras se esperaban los resultados finales de susceptibilidad de los aislamientos de *S. aureus*. La mediana de edad entre los 235 pacientes de la población ITT fue 53 años (rango: 21 a 91 años); 30/120 (25%) en el grupo de CUBICIN y 37/115 (32%) en el grupo del comparador eran ≥ 65 años. 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 tenían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) basal y 85 (36%) tenían procedimientos quirúrgicos dentro de los 30 días antes de la aparición de la bacteriemia por *S. aureus*. Ochenta y nueve pacientes (38%) presentaron bacteriemia causada por *S. aureus* resistente a la metilicina (MRSA). El diagnóstico de inicio fue basado en los criterios de Duke modificados y comprendió 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 endocarditis infecciosa, y de los 144 pacientes con un diagnóstico de inicio de posible endocarditis, 15 (10%) tuvieron un diagnóstico final de endocarditis infecciosa según lo evaluado por el comité de adjudicación. De los 54 pacientes con un diagnóstico de inicio sin endocarditis, 1 (2%) tuvo un diagnóstico final de endocarditis infecciosa según lo evaluado por el comité 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 bacteriemia, 121 presentaron bacteriemia por *S. aureus* complicada y 61 presentaron bacteriemia por *S. aureus* no complicada.

La bacteriemia complicada se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivos sanguíneos obtenidos en al menos 2 días calendario diferentes, y/o focos metastásicos de infección (implicación de tejido profundo), y 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(s) sanguíneo(s) obtenidos en un solo día calendario, ausencia de focos metastásicos de infección, ausencia de infección de material protésico, y clasificación del paciente como sin endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados. La definición de endocarditis infecciosa derecha (RIE) utilizada 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 aórtica. RIE complicada comprendía pacientes que no eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un cultivo sanguíneo positivo para MRSA, creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dl, o evidencia de sitios extrapulmonares de infección. Los pacientes que eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un cultivo sanguíneo positivo para *S. aureus* sensible a la metilicina (MSSA), tenían creatinina sérica $< 2,5$ mg/dl, y no tenían evidencia de sitios extrapulmonares de infección eran considerados como RIE no complicada.

Los criterios de valoración de eficacia coprimarios en el ensayo fueron las tasas de éxito del comité de adjudicación en la visita de la prueba de puración (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 44,2% (53/120) en pacientes tratados con CUBICIN y 41,7% (48/115) en pacientes tratados con un comparador (diferencia = 2,4% [IC del 95%: -10,2; 15,1]). Las tasas de éxito en la población PP fueron 54,4%

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

(43/79) en pacientes tratados con CUBICIN y 53,3% (32/60) en pacientes tratados con un comparador (diferencia = 1,1% [IC del 95%: -15,6; 17,8]).

Las tasas de éxito del comité de adjudicación se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20: Tasas de éxito del Comité de Adjudicación en la prueba de curación en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos (Población: ITT)

Población	Tasas de éxito n/N (%)		Diferencia: CUBICIN - Comparador (Intervalo de confianza)
	CUBICIN 6 mg/kg	Comparador*	
Generales	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2,4% (-10,2; 15,1) [†]
Patógeno basal			
<i>S. aureus</i> susceptible a la meticilina	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4,0% (-22,6; 14,6) [‡]
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12,6% (-10,2; 35,5) [‡]
Diagnóstico de inicio [§]			
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			
Bacteriemia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1,1% (-31,7; 33,9) [¶]
Bacteriemia 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 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo., nafcillina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 2 g IV cada 4 horas), cada una acompañada de una dosis baja inicial de gentamicina.

[†] Intervalo de confianza 95%

[‡] Intervalo de confianza 97,5% (ajustado por multiplicidad)

[§] De acuerdo a los criterios de Duke modificados

[¶] Intervalo de confianza 99% (ajustado por multiplicidad)

Dieciocho (18/120) pacientes en el brazo de CUBICIN y 19/116 pacientes en el brazo del comparador murieron durante el ensayo. Esto comprende 3/28 pacientes tratados con CUBICIN y 8/26 pacientes tratados con el comparador con endocarditis, así como 15/92 pacientes tratados con CUBICIN y 11/90 pacientes tratados con comparador con bacteriemia. De los pacientes que presentaban infecciones persistentes o recidivantes por *S. aureus*, 8/19 pacientes tratados con CUBICIN y 7/11 pacientes tratados con comparador murieron.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

En general, no hubo diferencia en el tiempo de resolución de la bacteriemia por *S. aureus* entre CUBICIN y el comparador. La mediana de tiempo 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 recidivante por *S. aureus* fue evaluado por el comité de adjudicación en 19/120 (16%) pacientes tratados con CUBICIN (12 con MRSA y 7 con MSSA) y en 11/115 (10%) pacientes tratados con un 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 CUBICIN y de 1 paciente tratado con vancomicina desarrollaron aumento de CMI (susceptibilidad reducida) en las pruebas de laboratorio durante o después de la terapia. La mayoría de los pacientes que fracasaron debido a una infección persistente o recidivante por *S. aureus* presentaron una infección más profunda y no recibieron la intervención quirúrgica necesaria (ver Advertencias y precauciones, Bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus*).

Pacientes pediátricos (1 a 17 años) con bacteriemia por *S. aureus*

El estudio pediátrico de bacteriemia por *S. aureus* se diseñó como un estudio prospectivo multicéntrico, randomizado, comparativo para tratar pacientes pediátricos con edades de 1 a 17 años con bacteriemia. Los pacientes que se sabía que tenían endocarditis o neumonía basal fueron excluidos. Los pacientes fueron enrolados en un enfoque gradual en tres grupos según su grupo etario y se les administró la dosis de CUBICIN acorde a la edad una vez al día por hasta 42 días. Los diferentes grupos etarios y dosis evaluadas fueron las siguientes: adolescentes (12 a 17 años, n=14) tratados con 7 mg/kg de CUBICIN una vez al día, niños (7 a 11 años, n=19) tratados con 9 mg/kg de CUBICIN una vez al día y niños (2 a 6 años, n=22) tratados con 12 mg/kg de CUBICIN una vez al día. No se reclutaron pacientes de 1 a <2 años.

Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir CUBICIN o un estándar de cuidado (Standard Of Care, SOC) como comparador, que incluía terapia intravenosa con vancomicina, una penicilina semisintética, una cefalosporina de primera generación o clindamicina. 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 en la visita de prueba de curación (TOC), 7-14 días después de la última dosis, el cual fue evaluado por el investigador de manera ciega.

De los 82 pacientes randomizados en el estudio, 81 fueron tratados con CUBICIN o un comparador e incluidos dentro de la población de seguridad, y 73 mostraron tener bacteriemia por *S. aureus* basal. De estos, 51 sujetos fueron randomizados al grupo de CUBICIN y 22 sujetos fueron randomizados al grupo del comparador. La duración promedio de la terapia intravenosa fue 12 días, con un rango de 1 a 44 días. Cuarenta y ocho sujetos cambiaron a una terapia oral, y el promedio de duración de la terapia oral fue 21 días. Las tasas de éxito clínico

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

determinadas al día 7-14 luego de la última dosis de la terapia (IV y oral) (visita TOC) fueron 88% (45/51) para CUBICIN y 77% (17/22) para el comparador.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se recomienda medidas de soporte con mantenimiento de la filtración glomerular. La daptomicina es eliminada del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (alrededor del 15% de la dosis administrada es eliminada en 4 horas) y mediante diálisis peritoneal (alrededor del 11% de la dosis administrada es eliminada en 48 horas). El uso de membranas de diálisis de alto flujo durante 4 horas de hemodiálisis puede aumentar el porcentaje de dosis eliminada en comparación con la removida por membranas de bajo flujo.

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

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

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

PRESENTACION

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla de CUBICIN RT para uso único de 10 ml de capacidad contiene 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril para solución inyectable o infusión intravenosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original de 20°C a 25°C; excursiones de temperatura permitidas de 15°C a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE 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°

Fabricado y acondicionado primario por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 - Italia.

Acondicionado secundario por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 4633 Merck Road, Wilson, NC 27893 – Estados Unidos.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



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

PROYECTO DE PROSPECTO



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

MK3009-ARG-2018-017123



NERONE Jose Marcos
Apo. Nerone
MSD Argentina S.R.L.

firma Digital

Confidencial



BALONAS Alejandro Hernán
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



CUBICIN® RT

Daptomicina 500 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía endovenosa

Reconstituya el frasco ampolla solo con **agua estéril** para inyectable o **agua bacteriostática** para inyectable.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original de 20°C a 25°C; excursiones de temperatura permitidas de 15°C a 30°C.

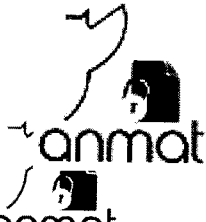
Lote:

Vto.:



Jose Nerone Apoderado
NERONE José Marcos
MSD Argentina S.R.L.

firma Digital



Alejandro Balonas
BALONAS Alejandro Hernán
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



CUBICIN® RT

Daptomicina 500 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina* 525 mg**. Excipientes: Sacarosa* 750 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 6.8.

*Las cantidades incluyen un sobrellenado de 5%.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Reconstituya el frasco ampolla solo con **agua estéril** para inyectable o **agua bacteriostática** para inyectable.

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original de 20°C a 25°C; excursiones de temperatura permitidas de 15°C a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Fabricado por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 - Italia.

INDUSTRIA ITALIANA

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. Wiede, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vto.:



Jose Nerone
Apostado
NERONE José Marcos
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

anmat
anmat
BALONAS Alejandro Hernán
ALEJANDRO BALONAS
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
CUIL 20277293820

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

23 de mayo de 2019

DISPOSICIÓN N° 4210

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58966

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000416-18-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DAPTOMICINA 525 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	656255



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 20 DE MAYO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4210

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58966

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Representante en el país: MSD ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 6404

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CUBICIN RT

Nombre Genérico (IFA/s): DAPTOMICINA

Concentración: 525 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DAPTOMICINA 525 mg

Excipiente (s)
SACAROSA 750 mg
HIDROXIDO DE SODIO CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA PARA USO UNICO DE 10 ML.

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL DE 20°C A 25°C; EXCURSIONES DE TEMPERATURA PERMITIDAS DE 15°C A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: *ENVASE: FRASCO AMPOLLA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/TEMP. AMBIENTE = 1 DÍA

*ENVASE: FRASCO AMPOLLA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/REFRIGERADO = 3 DÍAS

*ENVASE: FRASCO AMPOLLA/DILUYENTE: AGUA BACTERIOSTÁTICA/TEMP. AMBIENTE = 2 DÍAS

*ENVASE: FRASCO AMPOLLA/DILUYENTE: AGUA BACTERIOSTÁTICA/REFRIGERADO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

= 3 DÍAS

*ENVASE: JERINGA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/TEMP. AMBIENTE = 1 DÍA

*ENVASE: JERINGA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/REFRIGERADO = 3 DÍAS

*ENVASE: JERINGA/DILUYENTE: AGUA BACTERIOSTÁTICA/TEMP. AMBIENTE = 2 DÍAS

*ENVASE: JERINGA/DILUYENTE: AGUA BACTERIOSTÁTICA/REFRIGERADO = 5 DÍAS

*ENVASE: BOLSA INTRAVENOSA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/TEMP. AMBIENTE = 19 HORAS

*ENVASE: BOLSA INTRAVENOSA/DILUYENTE: AGUA PARA INYECTABLE/REFRIGERADO = 3 DIAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01XX09

Acción terapéutica: Antibacteriano para uso sistémico, otros antibacterianos.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel CUBICIN RT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (1 a 17 años) con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) causadas por aislamientos bacterianos Gram positivos susceptibles: Staphylococcus aureus (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis, y Enterococcus faecalis (solamente aislamientos susceptibles a la vancomicina). Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por Staphylococcus aureus en pacientes adultos, incluyendo aquellos con endocarditis infecciosa derecha, causadas tanto por aislamientos susceptibles a la meticilina como por los resistentes a la misma. CUBICIN RT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por Staphylococcus aureus, incluidas aquéllos con endocarditis infecciosa derecha, causadas tanto por aislamientos susceptibles a la meticilina como por los resistentes a la misma. Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por Staphylococcus aureus en pacientes pediátricos (1 a 17 años) CUBICIN RT está

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos (1 a 17 años) con infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por Staphylococcus aureus.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON ITALIA S.P.A.	VIALE GIAN BATTISTA STUCCHI 110	MONZA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON ITALIA S.P.A.	VIALE GIAN BATTISTA STUCCHI 110	MONZA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME CORP.	4633 MERCK ROAD	WILSON	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	3082/15	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000416-18-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA