



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

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

**DISPOSICIÓN N° 6881**

**BUENOS AIRES, 05 NOV 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018474-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN INTRAVENOSA 350mg - 500mg; aprobada por Certificado N° 52.370.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

*AS*



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

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

**DISPOSICIÓN N° 6881**

Que a fojas 234 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN INTRAVENOSA 350mg - 500mg, aprobada por Certificado N° 52.370 y Disposición N° 4302/05, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 70, 71 a 91 y 92 a 112.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4302/05 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

U



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

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

**DISPOSICIÓN N° 6881**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.370 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018474-10-3

DISPOSICION N° **6881**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6881**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.370 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2557/10.-	Prospectos de fs. 50 a 70, 71 a 91 y 92 a 112, corresponde desglosar de fs. 50 a 70.-

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.370 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 05 NOV 2010.....de 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-018474-10-3

DISPOSICIÓN Nº **6 8 8 1**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**CUBICIN®****DAPTOMICINA**

Polvo liofilizado para inyección o infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

**FORMULA**

Cada frasco-ampolla de CUBICIN® 350mg contiene:

Daptomicina.....350 mg

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

Cada frasco-ampolla de CUBICIN® 500mg contiene:

Daptomicina.....500 mg

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

**ACCION TERAPEUTICA**

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

**DESCRIPCION**

Cubicin® contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico.

**INDICACIONES**

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

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

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (IcPEP) causadas por aislados sensibles Gram-positivos.

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

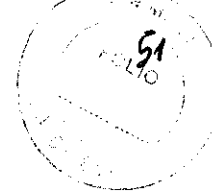
**Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus***Infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquéllas con endocarditis infecciosa derecha, causadas por aislados sensibles.

P/A

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 MN 14840  
 Director Técnico

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Ma. Alejandra Legato  
 M.N. 15262  
 Co-Directora Técnica

JUAN A. ZÚCOLI  
 APODERADO



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

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

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES:

### Farmacodinamia

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

### Mecanismo de acción

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

### Mecanismos de Resistencia

El mecanismo de resistencia de daptomicina es desconocido. Tampoco se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a la daptomicina.

No se ha observado resistencia cruzada debido a mecanismos de resistencia que son específicos de otras clases de antibióticos.

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

### Relación Farmacocinética / Farmacodinamia

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

### Interacciones con otros antibióticos

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

### Farmacocinética

#### Características generales

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeronic

MN 14840

Director Técnico

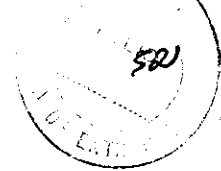
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legido  
M.N. 15262

Co-Directora Técnica

- 2 -

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

PLA



### *Absorción*

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

### *Distribución*

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

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

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

### *Metabolismo*

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

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

### *Eliminación*

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

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

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

### *Poblaciones especiales*

P/A

Novartis Argentina S.A.  
 Novartis Argentina S.A. Dr. Lucio Jeroncic  
 Farm. Ma. Alejandra Legato MN 14840  
 M.N. 15262 Director Técnico  
 Co-Directora Técnica

- 3 -

JUAN A. ZUCCOLI  
 APODERADO



*Ancianos*

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

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

*Niños y adolescentes (<18 años)*

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

*Pacientes obesos*

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

*Sexo*

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

*Compromiso renal*

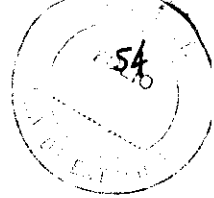
Luego de la administración de una sola dosis de 4 mg/kg o de 6 mg/kg de Cubicin® en pacientes con compromiso renal de diferente grado, la depuración total de la daptomicina (CL) disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó. En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $< 30$  ml/min) y en pacientes en diálisis (DPAC y hemodiálisis), la exposición (AUC) promedio se duplicaron o triplicaron en comparación con los pacientes sanos.

*Compromiso hepático*

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

*Datos de seguridad preclínica*

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



CPK. No hubo fibrosis evidente ni rbdomiolisis. Todos los efectos musculares incluyendo cambios microscópicos fueron totalmente reversibles dentro de los 30 días que siguieron a la suspensión de la droga..

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

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

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

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

## POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

### Posología y administración correspondiente a adultos

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

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

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

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

#### **Compromiso renal**

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

Novartis Argentina S.A.

Novartis Argentina S.A. Dr. Lucio Jeroncic  
Farm. Ma. Alejandra Legato MN 14840  
M.N. 15262 Director Técnico  
Co-Directora Técnica

- 5 -

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

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

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

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

### Compromiso hepático

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

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

### Género

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

### Obesidad

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

### Forma de administración

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

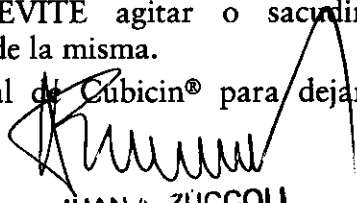
### Precauciones especiales de uso

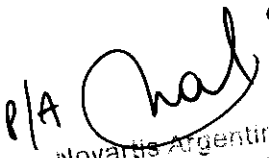
Cubicin® se presenta en frascos-ampolla de uso único con 350/500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. Este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos. Debe utilizarse técnicas asépticas en la preparación de la solución I.V. final. El contenido de Cubicin® 350/500 mg frasco-ampolla se debe reconstituir, utilizando técnicas asépticas, a 50 mg/mL de la siguiente manera:

#### Cubicin® 350/500 mg como infusión intravenosa en 30 minutos

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

1. Retirar la tapa *flip-off* de polipropileno del vial de Cubicin® para dejar expuesto el centro del tapón de goma.

  
JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legato  
M.N. 15262  
Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico

2. Transferir lentamente 7 mL para Cubicin® 350 mg o 10 mL para Cubicin® 500 mg de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de Cubicin®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.
5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.
6. Cubicin® reconstituido deberá ser diluido una vez, utilizando técnicas asépticas, con solución salina inyectable al 0,9% (generalmente 50 mL).

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

#### Cubicin® 350/500 mg como inyección intravenosa de 2 minutos:

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

1. Retirar la tapa *flip-off* de polipropileno del vial de Cubicin® para dejar expuesto el centro del tapón de goma.
2. Transferir lentamente 7 mL para Cubicin® 350 mg o 10 mL para Cubicin® 500 mg de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de Cubicin®, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
3. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del producto Cubicin® girando suavemente el vial.
4. Dejar reposar el producto húmedo durante 10 minutos.
5. Hacer girar o rotar suavemente el contenido del vial durante algunos minutos, según necesidad, para obtener una solución totalmente reconstituida.

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

Los viales de Cubicin® son exclusivamente para usar una vez.

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

#### Incompatibilidades

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

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

#### Soluciones intravenosas compatibles y otros productos medicinales

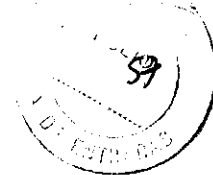
Cubicin® es compatible con cloruro de sodio 0,9% y la inyección de Ringer lactato

e/A   
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Ma. Alejandra Legato  
 M.N. 15262  
 Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 MN 14840  
 Director Técnico 

- 7 -

  
 JUAN A. ZUCCOLI  
 APODERADO



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

### **Estabilidad**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS**

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

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

#### **Neumonía**

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. Ha sido demostrado en estudios clínicos que Cubicin® no es efectivo en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (inhalatoria o transportada por el aire), debido a que se une al surfactante y se inactiva.

#### **Neumonía Eosinofílica**

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que han recibido Cubicin® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los reportes asociados con Cubicin®, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, y la presencia de infiltrados pulmonares difusos. En general los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2 a 4 semanas luego de comenzar con el tratamiento con Cubicin® y mejoraron cuando Cubicin® se discontinuó y se inició la terapia con corticoides. Se ha reportado la recurrencia de neumonía eosinofílica en pacientes re-expuestos. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras reciben Cubicin® deberían tener una evaluación clínica rápida, incluyendo, si es apropiado,

Novartis Argentina S.A.

Novartis Argentina S.A. Lucio Jeroncio  
Farm. Ma. Alejandra Legato MN 14840  
M.N. 15262 Director Técnico  
Co-Directora Técnica

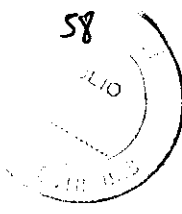
- 8 -

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

P/A

6 8 8 1

ORIGINAL



un lavado bronquioalveolar, para excluir otras causas (infección bacteriana, infección micótica, parásitos, otras drogas), y Cubicin® debería ser discontinuado inmediatamente. Se recomienda el tratamiento con esteroides sistémicos.

#### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

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

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

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

#### Interacciones entre la droga y estudios de laboratorio

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

#### Organismos no susceptibles

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

#### PRECAUCIONES

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

#### Efectos músculo-esqueléticos

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

Se recomienda:

- Monitorear a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar desarrollo de dolor o debilidad muscular, particularmente en las extremidades distales.
- En los pacientes que reciben Cubicin®, se deberá medir los niveles de CPK al inicio y con intervalos frecuentes (al menos semanalmente), y con mayor

PLA

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandro L. Zuccoli Jeroncic  
M.N. 15262 MN 14840  
Co-Directora Técnica Director Técnico



- frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo reciente o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes que desarrollen aumentos inexplicables de la CPK mientras reciben Cubicin® deberán ser monitoreados con mayor frecuencia (más de una vez por semana).
  - Cubicin® debe ser interrumpido en pacientes con signos inexplicables y síntomas de miopatía en conjunción con aumentos de CPK >1000 U/L (-5X ULN), o en pacientes que no han informado síntomas pero que han tenido aumentos marcados de CPK >2000 U/L (≥10% ULN).
  - Se debe tener en consideración la suspensión temporaria de fármacos asociados con rabdomiolisis, tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA en pacientes que reciben Cubicin®.

### Compromiso Renal

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

### Neuropatía periférica

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

### Interacciones

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

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

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

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

P/A

Novartis Argentina S.A.  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Ma. Alejandra Legato  
 M.N. 15262  
 Co-Directora Técnica  
 Director Técnico



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

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

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

#### Interacciones del fármaco-pruebas de laboratorio

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

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

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

#### Embarazo y lactancia

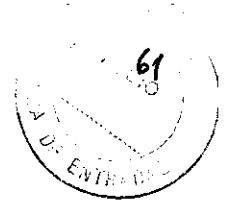
##### Embarazo

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

HA

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO





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

#### Lactancia

En un estudio Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre en período de lactancia a una dosis de 500 mg/día, tomándose muestras de la leche materna por 24 horas en el día 27. El nivel mayor de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/mL, siendo una concentración muy baja. Se debe ejercer cautela cuando se administra Cubicin® a una madre que amamanta y se considerarán métodos alternativos de alimentación.

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

Ninguna recomendación en especial.

#### REACCIONES ADVERSAS

Durante los estudios clínicos de Cubicin®, se informaron las siguientes reacciones adversas de la droga durante el tratamiento y la fase de seguimiento. Dichas reacciones adversas se encuentran organizadas por órgano a las frecuencias indicadas [«muy frecuente»:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); «frecuentes»:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ); «poco frecuente»:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ); «rara»:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ); «muy rara»:  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )]

#### *Infecciones e infestaciones*

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

*Poco frecuentes:* fungemia.

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

*Frecuentes:* anemia.

*Poco frecuentes:* eosinofilia, trombocitosis.

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

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

#### *Trastornos psiquiátricos*

*Frecuentes:* ansiedad, insomnio.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

*Frecuentes:* cefaleas, mareos.

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

#### *Trastornos del oído y laberinto*

*Poco frecuentes:* vértigo.

#### *Trastornos cardíacos*

*Poco frecuentes:* arritmia supraventricular.

#### *Trastornos vasculares*

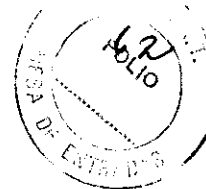
*Frecuentes:* hipertensión, hipotensión.

*Poco frecuentes:* sofocos.

Novartis Argentina S.A.  
Fárm. Ma. Celanova Legato  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

**Trastornos gastrointestinales**

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

*Poco frecuentes:* dispepsia.

**Trastornos hepatobiliares**

*Rara:* ictericia.

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

*Frecuentes:* rash, prurito.

*Poco frecuentes:* urticaria.

**Trastornos del tejido conectivo, musculoesqueléticos y óseos**

*Frecuente:* dolor de miembros.

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

**Trastornos renales y urinarios**

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

**Aparato reproductor y glándulas mamarias**

*Poco frecuentes:* vaginitis.

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

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

*Poco frecuentes:* fatiga, enfriamiento.

**Datos de laboratorio**

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

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

*Rara:* prolongación del tiempo de protrombina

**Efectos post-comercialización**

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

**Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones de hipersensibilidad\*, incluidos pero no limitados a: anafilaxia y eosinofilia pulmonar.

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo**

Rabdomiolisis\*.

**Trastornos del sistema nervioso**

Neuropatía periférica\*.

**Infecciones e infestaciones**

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*\*.

**Estudios de laboratorio**

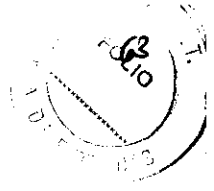
Aumento de la mioglobina.

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legato  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO



Rash vesiculobuloso con o sin compromiso de las mucosas.

*Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos*  
Neumonía eosinofílica\*.

\*Ver Advertencias

### SOBREDOSIFICACION

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

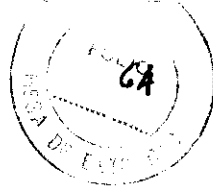
*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

Q/A

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legato  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico

JUANA A. ZUCCOLI  
APODERADO



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea detenidamente todo el prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.  
 Si tiene alguna duda, consulte al médico, a la enfermera o al farmacéutico.  
 Este medicamento se lo han recetado sólo a usted. No se lo dé a ninguna otra persona ni lo use para otras enfermedades.  
 Si algún efecto secundario se vuelve grave o si nota alguna reacción adversa no mencionada en este prospecto, dígaselo al médico, a la enfermera o al farmacéutico.

### QUE ES CUBICIN® Y PARA QUE SE USA

#### Qué es Cubicin®

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

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

#### Para qué se usa Cubicin®

Cubicin® se utiliza en los adultos para tratar las infecciones de la piel y de los tejidos que se encuentran por debajo de ella. También se usa en los adultos para tratar las infecciones de la sangre o de los tejidos que recubren el interior del corazón (incluidas las válvulas cardíacas), que son causadas por bacterias de la especie *Staphylococcus aureus*.

#### Cómo actúa Cubicin®

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

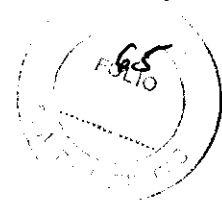
### ANTES DE RECIBIR CUBICIN®

Usted no debe recibir Cubicin®

- Si es alérgico (hipersensible) a la daptomicina.

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

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



### Tenga especial cuidado con Cubicin®

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

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

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


- Se han registrado reacciones alérgicas agudas y graves con casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Póngase de inmediato en contacto con el médico o la enfermera si usted padece síntomas indicativos de una reacción alérgica, como sibilancias (ruidos al respirar), dificultad respiratoria, sarpullido y urticaria, y fiebre (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS" de este prospecto si desea más información).
- Dolor, dolorimiento o debilidad muscular (lea el apartado "POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS" de este prospecto si desea más información). Si usted los padece, dígaselo al médico, que le realizará un análisis de sangre y decidirá si es necesario que usted continúe o no con el tratamiento con Cubicin®.
- Cualquier sensación inusual de hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies, pérdida de la sensibilidad o dificultad de movimiento. Si usted los padece, indíquesele al médico, que decidirá si es necesario que usted continúe o no con el tratamiento.
- Diarrea, sobre todo si es sanguinolenta.
- Aparición de fiebre, tos o dificultad respiratoria o empeoramiento de las mismas; pueden ser signos de una neumonía eosinofílica, que es un trastorno pulmonar raro pero grave. Si usted nota estos signos y síntomas, dígaselo al médico, que examinará el estado de sus pulmones y decidirá si es necesario proseguir con el tratamiento con Cubicin®.

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

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

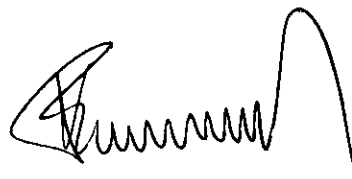
En el caso de que vayan a hacerle pruebas de coagulación, debe decirle al médico que está recibiendo tratamiento con Cubicin®, dado que este medicamento puede alterar el resultado del análisis.

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Ma. Alejandra Legato  
 M.N. 15229  
 Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeronic  
 MN 14840  
 Director Técnico



  
 JUAN A. ZUCCOLI  
 APODERADO



### Administración de otros medicamentos

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

Es muy importante que mencione los siguientes medicamentos:

- Estatinas, fármacos hipolipidemiantes utilizados para reducir la concentración de colesterol. El riesgo de padecer efectos secundarios que afectan a los músculos y la concentración de CPK (creatina-quinasa) en la sangre puede aumentar cuando se administran estatinas (que pueden afectar a los músculos) durante el tratamiento con Cubicin®. Es posible que el médico decida no administrar Cubicin® o suspender provisionalmente la administración de estatinas.
- Tobramicina, un antibiótico que se utiliza para tratar diversos tipos de infecciones bacterianas.
- Warfarina, un fármaco que inhibe la coagulación de la sangre.

### Ancianos

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

### Niños y adolescentes

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

### Embarazo y lactancia

- Generalmente no se administra Cubicin® a las mujeres embarazadas. Si usted está embarazada, piensa que lo está o desea quedarse embarazada, dígaselo al médico.
- Si está amamantando a su hijo, dígaselo al médico o a la enfermera antes de que le administren Cubicin®.

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

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

### COMO SE ADMINISTRA CUBICIN®

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

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

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. María Alejandra Legato

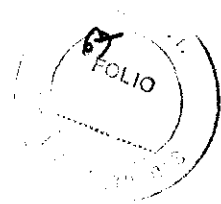
Novartis Argentina S.A.

Co-Directora Técnica

Dr. Lucio Jeroncic

MN 14840

Director Técnico



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

Si sus riñones no funcionan adecuadamente, puede ser que le administren Cubicin® con menos frecuencia (por ejemplo, una vez cada dos días). Si usted recibe diálisis y la siguiente dosis de Cubicin® corresponde a un día de diálisis, normalmente le administrarán Cubicin® después de la sesión de diálisis.

### POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como ocurre con todos los medicamentos, Cubicin® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los sufren.

**Algunos efectos secundarios pueden ser graves.**

Reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas graves, incluidas la anafilaxia y la eosinofilia pulmonar); en pacientes tratados con Cubicin® se ha registrado un trastorno pulmonar grave conocido como 'neumonía eosinofílica'. Estas afecciones exigen una atención médica inmediata. Si usted sufre cualquiera de los signos y síntomas siguientes después de recibir Cubicin®, dígaselo sin tardanza al médico o a la enfermera:


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

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

**Algunos efectos secundarios son frecuentes.**

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

- Infecciones por hongos
- Infecciones de las vías urinarias
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Ansiedad o angustia
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Mareos
- Dolor de cabeza

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Ma. Alejandra Legido  
 M.N. 15262 Dr. Lucio Jeroncic  
 Co-Directora Técnica MN 14840  
 Director Técnico

- Tensión arterial alta o baja
- Dolor abdominal
- Estreñimiento
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Flatulencia
- Distensión abdominal o meteorismo
- Sarpullido o picor en la piel
- Dolor en los brazos o las piernas
- Dolor, picor o enrojecimiento en el lugar de la infusión
- Fiebre
- Debilidad general

**Algunos efectos secundarios son infrecuentes.**


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

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

**Algunos efectos secundarios son raros.**

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

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legato  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica  
Dr. Lucio Jeroncio  
MN 14840  
Director Técnico



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

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

#### Pruebas de laboratorio

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

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

#### CONSERVACIÓN DE CUBICIN®

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Consérvelo en el envase original dentro del refrigerador (a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C) y evite el calor excesivo.
- Manténgalo fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### INFORMACION ADICIONAL

##### Composición de Cubicin®

- El **principio activo** de Cubicin® es la daptomicina.
- El **otro ingrediente** es el hidróxido de sodio.

##### Presentación y contenido de Cubicin®

Cubicin® se suministra en forma de un polvo entre amarillo claro y castaño claro dentro de un vial de vidrio.

Si tiene alguna duda sobre el medicamento, póngase en contacto con el médico, la enfermera o el farmacéutico.

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

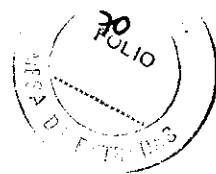
**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

PA

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
MN 14840  
Director Técnico

JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO



**PRESENTACION**

Cada frasco-ampolla de Cubicin® contiene 350/500 mg de polvo liofilizado de inyección intravenosa para uso único con 7 mL. de capacidad en Cubicin® 350 mg y 10 mL de capacidad en Cubicin® 500 mg.

**Precauciones especiales de conservación:**

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

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

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

Elaborado en:

CUBICIN® 350mg: OSO Biopharmaceuticals Manufacturing. LLC, New Mexico, Estados Unidos.

CUBICIN® 500mg: Hospira Inc., Kansas, Estados Unidos.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 09/09/2010.-

*RA*  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ma. Alejandra Legato  
M.N. 15262  
Co-Directora Técnica

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico

*Juan A. Zuccoli*  
JUAN A. ZUCCOLI  
APODERADO

*[Handwritten signature]*