



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-75834499-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-75834499-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA / DAPTOMICINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 52.370.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CUBICIN / DAPTOMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA / DAPTOMICINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-79931506-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-79931378-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2019-75834499-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.21 14:38:37 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.21 14:38:40 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

CUBICIN®

Daptomicina 500 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina 500 mg**. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,0 a 5,0.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**DESCRIPCIÓN**

CUBICIN contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopeptídico cíclico.

**INDICACIONES**

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 (cSSSI)**

CUBICIN 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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de la sangre (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquellos 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 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 no está indicado para el tratamiento de la neumonía.

CUBICIN 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 válvula-protésica.

CUBICIN 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, Toxicología animal y/o farmacología).

### 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 y otros agentes antibacterianos, CUBICIN 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 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 en los ensayos clínicos realizados con CUBICIN.

### Farmacocinética

#### CUBICIN administrado por un período de 30 minutos en adultos

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 <sup>†</sup> (mg/kg)	Parámetros farmacocinéticos <sup>‡</sup>				
	AUC <sub>0-24</sub> (mcg•h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l/kg)	CL <sub>T</sub> (ml/h/kg)	C <sub>max</sub> (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.

‡ AUC<sub>0-24</sub>: área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 24 horas; t<sub>1/2</sub>: vida media de eliminación; V<sub>ss</sub>: volumen de distribución en estado estacionario; CL<sub>T</sub>: clearance plasmático total; C<sub>max</sub>: 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 valle 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 por un periodo 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<sub>max</sub>) al cabo de 2 minutos. No obstante, usando los parámetros farmacocinéticos de 14 voluntarios adultos sanos que recibieron una única dosis de CUBICIN 6 mg/kg por vía IV durante un periodo de 30 minutos en un estudio separado, los valores de C<sub>max</sub> en estado estacionario fueron simulados para la administración de CUBICIN 4 y 6 mg/kg administrado por vía IV durante un periodo de 2 minutos. Los valores simulados promedio (SD) de C<sub>max</sub> 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%.

En estudios clínicos, la unión promedio a proteínas séricas en sujetos adultos con clearance de creatinina (CL<sub>CR</sub>) ≥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<sub>CR</sub> <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 leve a moderada (Child-Pugh B) fue similar a la observada en sujetos adultos sanos.

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

#### Biotransformación

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

Después de la infusión de daptomicina radiomarcada con  $^{14}C$  en 5 adultos sanos, la radiactividad total en plasma fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, determinados por la diferencia en 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 a 6 mg/kg en sujetos 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 el 5,7% de la dosis administrada fue excretada por las heces (recolectada por hasta 9 días) en base a la radioactividad 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 período 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 clearance de creatinina <30 ml/min y en pacientes en diálisis (CAPD y hemodiálisis dosificado después de la diálisis), el AUC promedio se duplicó o triplicó, respectivamente, en comparación con los pacientes con un normal funcionamiento renal. La  $C_{m\acute{a}x}$  promedio varió de 60 a 70 mcg/ml en pacientes con  $CL_{CR} \geq 30$  ml/min, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio para pacientes con  $CL_{CR} < 30$  ml/min varió de 41a 58 mcg/ml. Tras la administración de CUBICIN 6 mg/kg cada 24 horas mediante una infusión IV durante un período de 30 minutos, la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio varió de 80 y 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 medios (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	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	6 mg/kg
Normal ( $CL_{CR} > 80$ ml/min)	9,39 (4,74) N=165	0,13 (0,05) N=165	10,9 (4,0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6,9 (3,5) N=61
Insuficiencia renal leve ( $CL_{CR} 50-80$ ml/min)	10,75 (8,36) N=64	0,12 (0,05) N=64	9,9 (4,0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12,4 (5,6) N=29
Insuficiencia renal moderada ( $CL_{CR} 30-50$ ml/min)	14,70 (10,50) N=24	0,15 (0,06) N=24	8,5 (3,4) N=24	560 (258) N=24	868 (349) N=15	19,0 (9,0) N=14
Insuficiencia renal severa ( $CL_{CR} < 30$ ml/min)	27,83 (14,85) N=8	0,20 (0,15) N=8	5,9 (3,9) N=8	925 (467) N=8	1050 (892) N=2	24,4 (21,4) N=2
Hemodialisis	30,51 (6,51) N=16	0,16 (0,04) N=16	3,9 (2,1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27,56 (4,53) N=5	0,11 (0,02) N=5	2,9 (0,4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

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

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

<sup>†</sup>Parámetros obtenidos tras la administración de una dosis única en pacientes con infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel y sujetos sanos.

<sup>‡</sup>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 el ajuste de dosis de CUBICIN en pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) (ver Posología/dosificación-Modo de administración).

#### Insuficiencia hepática

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

*Pacientes ancianos*

Se evaluó la farmacocinética de la daptomicina en 12 sujetos de edad avanzada sanos ( $\geq 75$  años) y 11 controles adultos jóvenes sanos (18-30 años). 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 sujetos 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/m<sup>2</sup>) y seis sujetos adultos extremadamente obesos (BMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) 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 un 23% más bajo en sujetos extremadamente obesos en comparación a los 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 (1-17 años, inclusive) con i cSSSI causadas por patógenos Grampositivos. Los pacientes fueron enrolados en 4 grupos (ver Estudios clínicos, Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel), y 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 para los diferentes grupos etarios luego de un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (ver Tabla3).

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



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

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



Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de la infusión (min)	AUC <sub>ss</sub> (mcg·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (ml)	CL <sub>T</sub> (ml/h/kg)	C <sub>max,ss</sub> (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<sub>ss</sub>, área bajo la curva concentración- tiempo en el estado estacionario; CL<sub>T</sub>, clearance normalizado al peso corporal; V<sub>ss</sub>, volumen de distribución en estado estacionario; t<sub>1/2</sub>, vida media terminal.

\*El promedio es calculado a partir de N=2

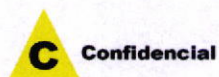
Se realizó un estudio para determinar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de la daptomicina en pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. aureus*. Los pacientes fueron enrolados en 3 grupos (ver Estudios clínicos, Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*), y recibieron dosis de 7 a 12 mg/kg una vez al día por vía intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, la exposición de daptomicina (AUC<sub>ss</sub> y C<sub>max,ss</sub>) fue similar en los diferentes grupos etarios luego de un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (ver Tabla4).

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

Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de la infusión (min)	AUC <sub>ss</sub> (mcg·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (ml)	CL <sub>T</sub> (ml/h/kg)	C <sub>max,ss</sub> (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 (N=19)	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

AUC<sub>ss</sub>, área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario; CL<sub>T</sub>, clearance normalizado al peso corporal; V<sub>ss</sub>, volumen de distribución en estado estacionario; t<sub>1/2</sub>, 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<sub>ss</sub> de la daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a <2 años recibiendo 12 mg/kg una vez al día sería comparable al AUC<sub>ss</sub> 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 cual 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  de la daptomicina no se vieron significativamente afectados por el 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  $C_{m\acute{a}x}$  media y el  $AUC_{0-\infty}$  de la daptomicina fueron 12,7% y 8,7% mayores, respectivamente, cuando CUBICIN fue coadministrado con tobramicina. La  $C_{m\acute{a}x}$  promedio y el  $AUC_{0-\infty}$  de la 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 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 de ninguna de las drogas y no alteró significativamente la Relación Internacional Normalizada (INR).

*Simvastatina*

En 20 sujetos adultos sanos con una dosis diaria estable de simvastatina 40 mg, la administración de CUBICIN 4 mg/kg cada 24 horas por infusión IV durante un período de 30 minutos por 14 días (N=10) no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas valle de la simvastatina y no se asoció con una mayor incidencia de eventos 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 período de 30 minutos no alteró significativamente la  $C_{m\acute{a}x}$  o  $AUC_{0-\infty}$  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, lo que resulta en la muerte celular.

### 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 estructuras de la piel (cSSSI)

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 ensayo 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 ensayo 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 ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

**Bacterias Gram-positivas**

*Corynebacterium jeikeium*

*Enterococcus faecalis* (aislamientos resistentes a la vancomicina)

*Enterococcus faecium* (incluyendo aislamientos resistentes a la vancomicina)

*Staphylococcus epidermidis* (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina)

*Staphylococcus haemolyticus*

**POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Instrucciones importantes sobre la duración de la administración**

Adultos

Administrar el volumen apropiado de CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/ml) a **pacientes adultos** por vía intravenosa tanto por inyección durante un periodo de dos (2) minutos o por infusión intravenosa durante un periodo de treinta (30) minutos (Posología/ dosificación – Modo de administración, Posología en adultos con cSSSI, 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, Preparación y administración de CUBICIN).

Pacientes pediátricos (1 a 17 años)

**A diferencia de los adultos, NO administrar CUBICIN por inyección de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.**

- Pacientes pediátricos de 7 a 17 años: administrar CUBICIN por vía intravenosa por infusión durante un periodo de 30 minutos de duración (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).
- Pacientes pediátricos de 1 a 6 años: administrar CUBICIN por vía intravenosa por infusión durante un periodo de 60 minutos de duración (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).

**Posología en adultos con cSSSI**

Administrar CUBICIN 4 mg/kg por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días.

**Posología en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con cSSSI**

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestran en la Tabla 5. Administrar CUBICIN por vía intravenosa con cloruro de sodio 0,9% una vez cada 24 horas por hasta 14 días.

**Tabla5: Dosis recomendada de CUBICIN 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 para 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 6 mg/kg en adultos por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% 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*.**

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 6. Administrar CUBICIN por vía intravenosa por inyección con cloruro de sodio 0,9% una vez cada 24 hs por hasta 42 días.

**Tabla 6: Dosis recomendada de CUBICIN 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 para 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 para CUBICIN en pacientes adultos con  $CL_{CR}$  menor a 30 ml/min, incluyendo pacientes adultos en hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), es de 4 mg/kg (cSSSI) o 6 mg/kg (infecciones de la sangre por *S. aureus*) una vez cada 48 horas (ver Tabla 7). Cuando sea posible, CUBICIN 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 7: Posología recomendada de CUBICIN en pacientes adultos**

Clearance de creatinina ( $CL_{CR}$ )	Régimen de dosificación en adultos	
	cSSSI	Infecciones de la sangre por <i>S. aureus</i>
$\geq 30$ 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 luego de completar la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos



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

#### **Preparación y administración de CUBICIN**

**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

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

1. Para minimizar la formación de espuma, EVITE agitar o sacudir enérgicamente el frasco ampolla durante la reconstitución o después de la misma.
2. Retire la tapa flip-off de polipropileno del frasco ampolla de CUBICIN para dejar expuesta la parte central del tapón de goma.
3. 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.
4. Transfiera lentamente 10 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% a través del centro del tapón de goma al frasco ampolla de CUBICIN apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco ampolla. Se recomienda usar una aguja de transferencia biselada estéril calibre 21 o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco ampolla.
5. Asegurarse de que se humedezca la totalidad del polvo de CUBICIN girando suavemente el frasco ampolla.
  1. Dejar reposar el producto humedecido durante 10 minutos.
  2. Gire o rote el contenido del frasco ampolla durante algunos minutos, según sea necesario, para obtener una solución totalmente reconstituída.

#### Instrucciones para la administración

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas antes de su administración.

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

#### Adultos

##### *Inyección intravenosa por un período de 2 minutos*

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

##### *Infusión intravenosa por un período de 30 minutos*

- Para infusión IV durante un período de 30 minutos en pacientes adultos: El volumen apropiado de CUBICIN 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 por inyección durante un periodo 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 reconstituido (concentración de 50 mg/ml) debe diluirse, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa conteniendo 25 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 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 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. No deben excederse las condiciones de conservación en uso de las soluciones reconstituidas y diluidas de CUBICIN descriptas. Descartar la porción de CUBICIN no utilizada.

Condiciones de conservación en uso para CUBICIN una vez reconstituido en diluyentes intravenosos aceptables

Los estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituida es estable en el frasco ampolla por 12 horas a temperatura ambiente o hasta 48 horas si se conserva refrigerado entre 2°C y 8°C.

La solución diluida es estable en la bolsa de infusión por 12 horas a temperatura ambiente o 48 horas si se conserva refrigerada. El tiempo de conservación combinado (solución reconstituida en el frasco ampolla y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe superar las 12 horas a temperatura ambiente o 48 horas refrigerado.

**Soluciones intravenosas compatibles**

CUBICIN es compatible con una solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% y de Ringer lactato.

**Incompatibilidades**

CUBICIN no es compatible con diluyentes que contengan glucosa.

CUBICIN 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 con otras sustancias intravenosas, no deben adicionarse aditivos y otros medicamentos a los frascos ampolla de uso único de CUBICIN o a las bolsas de

IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.





infusión, o ser infundidos simultáneamente con CUBICIN 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.

**CONTRAINDICACIONES**

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

**Miopatía y rabdomiólisis**

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 rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda (ver Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización).

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

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 no debe administrarse con una frecuencia mayor que una vez al día.

CUBICIN debe discontinuarse en pacientes con signos y síntomas inexplicables de miopatía junto con elevaciones de CPK en niveles >1,000 U/l (~ 5x ULN), y en pacientes sin síntomas reportados que presentan elevaciones marcadas de CPK, con niveles >2,000 U/l (≥10x ULN).

Además, debe considerarse la suspensión de agentes asociados con rabdomiólisis, como inhibidores de HMG-CoA reductasa, temporalmente en pacientes que reciben CUBICIN (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 deben someterse a una evaluación clínica rápida, y CUBICIN 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. 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 en pacientes pediátricos menores de 12 meses debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (periférico y/o central) observados en perros neonatos tras la administración intravenosa de daptomicina (ver Datos de seguridad preclínica, Toxicología animal y/o farmacología).

**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 fatal (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 informado 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 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 cultivos sanguíneos. Si un cultivo sanguíneo 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 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 la 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<sub>CR</sub>) <50 ml/min; sólo 31/534 (6%) de los pacientes tratados con CUBICIN en la población con intención de tratar (ITT) tenían un CL<sub>CR</sub> basal <50 ml/min. La Tabla 8 muestra el número de pacientes adultos por función renal y grupo de tratamiento que presentaron éxito clínico en los ensayos cSSSI de Fase 3.

**Tabla 8: Tasas de éxito clínico por función renal y grupo de tratamiento en los estudios de Fase 3 de cSSSI en pacientes adultos (Población: ITT)**

CL <sub>CR</sub>	Tasa de éxito n/N (%)	
	CUBICIN 4 mg/kg cada 24 horas	Comparador
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 de 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<sub>CR</sub> basal <50 ml/min (ver Tabla9). No se observó una disminución de la magnitud mostrada en la Tabla 9 en pacientes tratados con el comparador.

**Tabla 9: 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 <sub>CR</sub> basal	Tasa de éxito n/N (%)

IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

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



	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 entre la droga y 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.

Es poco probable que la prescripción de CUBICIN 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 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 niveles elevados 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 limitado; por lo tanto, se debe considerar suspender temporalmente el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en pacientes que reciben CUBICIN.

**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 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 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 (es decir, en concentración valle). Si el valor de TP/IRN obtenido en 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 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 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. En la población general de EE. UU., la estimación del riesgo basal de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente.

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 la dosis humana máxima recomendada de 6 mg/kg (en base al área de la 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 la dosis humana 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 en 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 humana máxima recomendada de 6 mg/kg (en base al área de superficie corporal).

### **Lactancia**

#### Resumen de riesgo

Los datos publicados limitados muestran que la daptomicina está presente en la leche materna humana a dosis del 0,1% de la dosis materna (ver Datos). 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 en el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de CUBICIN de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por CUBICIN o por la condición materna subyacente.

### **Uso en pacientes pediátricos**

La seguridad y eficacia de CUBICIN 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 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 infección de la sangre por *S. aureus* (ver Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos; Características 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 en pacientes pediátricos menores de un año debido al riesgo de posibles efectos 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, Toxicología animal y/o farmacología).

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

CUBICIN 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 realizados en adultos con cSSSI o bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, las tasas de éxito clínico fueron menores en pacientes  $\geq 65$  años que en pacientes  $< 65$  años. Además, los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq 65$  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 no está recomendado para pacientes de edad avanzada con clearance de creatinina ( $CL_{CR}$ )  $\geq 30$  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 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 en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### **DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de CUBICIN. Sin embargo, no se encontró potencial mutagénico ni clastogénico en una batería de pruebas de genotoxicidad, incluido el ensayo Ames, un ensayo de mutación genética de células de mamíferos, un test de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, un ensayo de micronúcleos *in vivo*, un ensayo de reparación de ADN *in vitro*, y un ensayo de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en hamsters chinos.

La daptomicina no afectó la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho y hembra cuando se administró por vía intravenosa a dosis de 25, 75 o 150 mg/kg/día, que es aproximadamente hasta 9 veces el nivel de exposición humana estimado en base al AUC (o aproximadamente hasta 4 veces la dosis humana recomendada de 6 mg/kg en base a la comparación de área de superficie corporal).

##### **Toxicología animal y/o farmacología**

###### Animales adultos

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

IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 218 de 346

fueron observaron con dosis de daptomicina más altas que aquéllas 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 el reflejo patelar dentro de un período de recuperación de 3 meses. En un estudio separado realizado en perros que recibieron 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 se retiene 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 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 de edad 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  $C_{m\acute{a}x}$  de 417 mcg/ml, que es aproximadamente 3 veces menor que el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  asociado con los efectos nerviosos en perros adultos tratados una vez al día con daptomicina durante 28 días (1308 mcg/ml).

#### Animales neonatos

Los perros neonatos (4 a 31 días) fueron más sensibles a las reacciones adversas relacionadas con la daptomicina en el sistema nervioso y/o muscular que los perros jóvenes o adultos. En perros neonatos, las reacciones adversas en el sistema nervioso y/o muscular se asociaron con un valor  $C_{m\acute{a}x}$  aproximadamente 3 veces menor que la  $C_{m\acute{a}x}$  en perros jóvenes, y 9 veces menor que la  $C_{m\acute{a}x}$  en perros adultos tras 28 días de administración. A una dosis de 25 mg/kg/día con valores asociados de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{int}$  de 147 mcg/ml y 717 mcg·h/ml, respectivamente (1,6 y 1,0 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del 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  $\geq 321$  mcg/ml y  $\geq 1470$  mcg·h/ml, respectivamente, se observaron signos clínicos marcados de espasmos, rigidez muscular en las extremidades y deterioro de las extremidades. Las disminuciones resultantes en el peso corporal y la condición corporal general a dosis  $\geq 50$  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 reacciones adversas 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 Normalizado (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 con pacientes adultos

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

#### 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 10.

Tabla 10: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y  $\geq$  que el grupo de tratamiento con comparador en los ensayos de Fase 3 de cSSSI

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

*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 musculo esquelético:* 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 (incluidas 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 el 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 causadas 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 11.

**Tabla 11: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y  $\geq$  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)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Sepsis NOS	6 (5%)	3 (3%)
Bacteriemia	6 (5%)	0 (0%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal NOS	7 (6%)	4 (3%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Dolor de pecho	8 (7%)	7 (6%)
Edema NOS	8 (7%)	5 (4%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Dolor faringolaríngeo	10 (8%)	2 (2%)
<b>Trastornos de la piel y subcutáneos</b>		
Prurito	7 (6%)	6 (5%)
Aumento de sudor	6 (5%)	0 (0%)

<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	11 (9%)	8 (7%)
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea	8 (7%)	1 (1%)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión NOS	7 (6%)	3 (3%)

\* NOS, no especificado de otra manera

† Comparador: vancomicina (1g IV cada 12 horas) o penicilina estafilocócica 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

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

Otros ensayos realizados en adultos

En ensayos de Fase 3 de neumonía comunitaria adquirida (CAP) realizado 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 CAP en pacientes que experimentaron estas reacciones adversas (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 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 12 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 12: Incidencia de 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
Valor máximo > 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 en la CPK observadas en pacientes adultos tratados con CUBICIN o comparador no fueron clínica o estadísticamente significativas.

\* 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 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 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 13.

**Tabla 13: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron  $> 0$  = que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de cSSSI**

Reacción adversa	CUBICIN (N=256)	Comparador* (N=133)
	n (%)	n (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	18 (7,0)	7 (5,3)
Vómitos	7 (2,7)	1 (0,8)
Dolor abdominal	5 (2,0)	0
<b>Trastornos de la piel y subcutáneos</b>		
Prurito	8 (3,1)	2 (1,5)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia	10 (3,9)	4 (3,0)
<b>Determinaciones</b>		
Aumento de CPK en sangre	14 (5,5)	7 (5,3)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	7 (2,7)	3 (2,3)

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

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

Ensayos 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 de 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 reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en estos pacientes pediátricos con bacteriemia se muestran en la Tabla14.

**Tabla 14: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron  $> 0 =$  que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de bacteriemia**

Reacción adversa	CUBICIN (N=55)	Comparador (N=26)
	n (%)	n (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Vómitos	6 (10,9)	2 (7,7)
<b>Determinaciones</b>		
Aumento de 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, trombocitopenia

*Condiciones generales y del sitio de administración:* pirexia



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

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

*Trastornos del sistema inmunológico:* anafilaxis; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, erupción cutánea farmacológica 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*).

*Determinaciones de laboratorio:* disminución del recuento de plaquetas.

*Trastornos musculoesqueléticos:* aumento de la mioglobina; rhabdomiólisis (algunos informes involucraron pacientes tratados concomitantemente con CUBICIN e inhibidores de HMG-CoA reductasa) (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rhabdomiólisis; 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

Los pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) clínicamente documentados 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<sub>CR</sub>) 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 15: 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%)

IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado

MSD Argentina S.R.L.

Página 228 de 346





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., nafcillina, oxacilina, cloxacilina, or 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 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 presentados en la Tabla 16.

**Tabla 16: Tasas de éxito clínico por un patógeno infectante en los ensayos cSSSI en pacientes adultos (Población: microbiológicamente evaluable)**

Patógeno	Tasa de éxito n/N (%)	
	CUBICIN	Comparador*
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a la metilina (MSSA)†	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (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., nafcillina, 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, multicentrico, randomizado y comparativo. El ensayo enroló un total de 396 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con cSSSI 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 rango 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).

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 realizado 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 CUBICIN (6 mg/kg IV cada 24 horas) o un estándar de cuidado [una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, 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  $\geq 18$  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 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); 30/125 (25%) en el grupo de CUBICIN y 37/115 (32%) en el grupo del comparador eran  $\geq 65$  años. De los 235 pacientes ITT, 141 (60%) eran hombres y 156 (66%) eran caucásicos entre ambos grupos de tratamiento. Además, 176 (75%) de la población ITT tenía 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* resistentes a la meticilina (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 de calendario diferentes, y/o focos metastásicos de la infección (implicación de tejido profundo), y la clasificación del paciente como sin endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados. La bacteriemia sin complicaciones se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivo(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 meticilina (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 de la visita de la prueba de curación (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) en las poblaciones ITT y por protocolo (PP). Las tasas de éxito del comité de adjudicación generales en la población ITT fueron el 44,2% (53/120) 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% (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 17.

**Tabla 17: 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) <sup>†</sup>
Patógeno basal			
<i>S. aureus</i> susceptible a la meticilina	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4,0% (-22,6; 14,6) <sup>‡</sup>
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12,6% (-10,2; 35,5) <sup>‡</sup>
Diagnóstico de inicio <sup>§</sup>			
Endocarditis infecciosa definida o posible	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4,9% (-11,6; 21,4) <sup>‡</sup>
Endocarditis no infecciosa	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5,8% (-36,2; 24,5) <sup>‡</sup>
Diagnóstico final			
Bacteriemia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1,1% (-31,7; 33,9) <sup>¶</sup>
Bacteriemia complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5,6% (-17,3; 28,6) <sup>¶</sup>
Endocarditis infecciosa derecha	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1,6% (-44,9; 41,6) <sup>¶</sup>
Endocarditis infecciosa derecha no complicada	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25,0% (-51,6; 100,0) <sup>¶</sup>
Endocarditis infecciosa derecha complicada	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11,5% (-62,4; 39,4) <sup>¶</sup>
Endocarditis infecciosa izquierda	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11,1% (-55,9; 33,6) <sup>¶</sup>

\* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo, nafcillina, oxacillina, cloxacillina, o flucloxacillina; 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 la rama de CUBICIN y 19/116 pacientes en la rama del comparador murieron durante el ensayo. Esto comprende 3/28 pacientes tratados con CUBICIN y 8/26 pacientes con endocarditis tratados con el comparador, así como 15/92 pacientes tratados con CUBICIN y 11/90 pacientes con bacteriemia tratados con comparador. De los pacientes que presentaban infecciones persistentes o recidivantes por *S. aureus*, 8/19 pacientes tratados con CUBICIN y 7/11 pacientes tratados con el comparador murieron.

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 MSSA fue 4 días y en pacientes con MRSA 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 rango 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 pacientes) tratados con 7 mg/kg de CUBICIN una vez al día, niños (7 a 11 años, n=19 pacientes) tratados con 9 mg/kg de CUBICIN una vez al día y niños (2 a 6 años, n=22 pacientes) tratados con 12 mg/kg de CUBICIN una vez al día. No se enrolaron 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 por 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 luego a una terapia oral, y el promedio de duración de la terapia oral fue 21 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% (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 para uso único con 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 refrigerado de 2 a 8°C. No congelar.

Tras la reconstitución: la solución reconstituida en el vial es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y durante 48 horas en refrigeración (entre 2 y 8°C). La solución diluida en bolsas de infusión es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y durante 48 horas en refrigeración (entre 2 y 8°C). El tiempo total de conservación (solución reconstituida en el vial y diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder las 12 horas a 25°C o las 48 horas a una temperatura de entre 2 y 8°C.



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado

MSD Argentina S.R.L.

Página 236 de 346

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.370

Fabricado por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale G.B. Stucchi, 110, 20900, Monza (MB), 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](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

MK3009-ARG-2018-017123

crt-uspi-mk3009-i-1812r009 – Dic/2018



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 237 de 346



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-75834499 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

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 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:20:58 -0300'

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 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:21:03 -0300'



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**CUBICIN®**

**Daptomicina 500 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión intravenosa

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

**1. Qué es CUBICIN y para qué se utiliza**

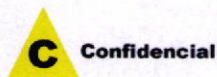
El principio activo de CUBICIN polvo para solución inyectable o infusión es la daptomicina.

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



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 238 de 346

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir CUBICIN**

### **No debe recibir CUBICIN**

Si es alérgico a daptomicina o al hidróxido de sodio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver sección 6. Contenido del envase e información adicional).

Si ése 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:

- Si padece o ha padecido anteriormente problemas renales. Puede que su médico necesite cambiar la dosis de CUBICIN (ver sección 3. Cómo se administra CUBICIN de este prospecto).
- Ocasionalmente, los pacientes que reciban CUBICIN pueden desarrollar una mayor sensibilidad, dolor o debilidades musculares (ver sección 4. Posibles efectos adversos de este prospecto para más información). Informe a su médico si esto sucede. Su médico se asegurará de que se le realice un análisis de sangre y le aconsejará si es recomendable o no que siga usando CUBICIN. Los síntomas desaparecen generalmente en el plazo de unos pocos días tras la supresión del tratamiento con CUBICIN.
- Si tiene sobrepeso significativo existe la posibilidad de que sus niveles sanguíneos de CUBICIN 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.

### **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, cuello y garganta, erupción cutánea y urticaria, fiebre (para más información ver sección 4. Posibles efectos adversos de este prospecto).
- 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.
- Diarrea, principalmente si observa la presencia de sangre o moco en heces o si la diarrea se vuelve grave persistente.

- Aparición de fiebre o empeoramiento de la misma, tos o dificultad para respirar. 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.

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

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.

#### **Niños y adolescentes**

CUBICIN 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**

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 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, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica). Es posible que aumente el riesgo de efectos adversos musculares en caso de que tome alguno de estos medicamentos (y otros que pueden afectar los músculos) durante el tratamiento con CUBICIN. Su médico puede decidir no administrarle CUBICIN o interrumpir temporalmente el tratamiento con el otro medicamento.
- Medicamentos para aliviar el dolor llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores de la COX-2 (p. ej. celecoxib). Estos pueden interferir con la eliminación de CUBICIN por el riñón.
- Anticoagulantes orales (p. ej. 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.

#### **Embarazo y lactancia**

Por lo general no se suele administrar CUBICIN 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, porque podría pasar a la leche materna y afectar al bebé.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo se administra CUBICIN**

CUBICIN 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 vaya a ser tratada. La dosis normal para adultos es de 4 mg por kg de peso corporal una vez al día para las infecciones de la piel o 6 mg por kg 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 perfusión 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 con una menor frecuencia, p.ej. una vez en días alternos. Si se está sometiendo a diálisis y su próxima dosis de CUBICIN le corresponde en un día de diálisis, normalmente recibirá CUBICIN 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***

### **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 anafilaxis, 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 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
- Sabor metálico.

Consulte con su médico inmediatamente si tiene dolor, una mayor sensibilidad o debilidad musculares 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 un daño renal.

**Efectos adversos graves con frecuencia no conocida** (no puede estimarse la frecuencia 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)
- 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 abdominal o gases (distensión abdominal)
- Erupción cutánea o picor
- Dolor, picor o enrojecimiento en el lugar de la infusión
- Dolor en brazos o piernas
- Niveles elevados de las enzimas hepáticas o de la creatinfosfoquinasa (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 (p. ej. cambios en el número de unas pequeñas células sanguíneas conocidas como plaquetas (una mayor cantidad de plaquetas puede incrementar la tendencia a desarrollar coágulos de sangre, 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 con picor, ampollas
- Dolor o debilidad muscular, inflamación de los músculos (miositis), dolor articular,
- Problemas de riñón o 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

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse la frecuencia 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**

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



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

**6. Contenido del envase e información adicional**

Cada frasco ampolla contiene: **Daptomicina 500 mg**. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,0 a 5,0.

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla de CUBICIN para uso único con 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 Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.370

Fabricado por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale G.B. Stucchi, 110, 20900, Monza (MB), 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](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

**MK3009-ARG-2018-017123**



IF-2019-76785915-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas

Co-Director Técnico y Apoderado

MSD Argentina S.R.L.

Página 244 de 346



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-75834499 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

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 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:20:33 -03'00'

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 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:20:34 -03'00'