FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CUBICIN® POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 500 mg

Daptomicina

1. INDICACIONES Y USO

CUBICIN está indicado para el tratamiento de las infecciones detalladas a continuación.

1.1 Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

Pacientes adultos (≥18 años de edad) y pediátricos (entre 1 y 17 años de edad) con infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas (ICEPs) causadas por cepas susceptibles de las siguientes bacterias gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis, y Enterococcus faecalis* (solo cepas sensibles a vancomicina).

En las infecciones mixtas en la que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, CUBICIN debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.

1.2 Infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia)

Pacientes adultos (≥18 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*, incluyendo aquellas con endocarditis infecciosa del lado derecho, causadas por cepas sensibles a meticilina y resistentes a meticilina.

No se ha comprobado la eficacia de CUBICIN en pacientes con endocarditis izquierda por *Staphylococcus aureus*.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con bacteriemia por *S. aureus*. Para su uso en pacientes pediátricos, la bacteriemia podría estar asociada a infecciones complicadas de piel y partes blandas.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

CUBICIN es administrado por vía intravenosa (IV).

CUBICIN es un producto estéril contenido en un frasco ampolla de dosis única.

2.2 Adultos

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

CUBICIN 4 mg/kg se administra en pacientes adultos por vía intravenosa en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas por 7 a 14 días, ya sea por inyección en un periodo de 2 minutos, o bien por infusión en un periodo de 30 minutos. No administrar CUBICIN más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones de creatina-fosfoquinasa (CPK) al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente). *[Ver 3 INSTRUCCIONES*

PARA EL USO 3.1, Preparación de CUBICIN para la administración.]

Infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por Staphylococcus aureus
CUBICIN 6 mg/kg se administra en pacientes adultos por vía intravenosa en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas por 2 a 6 semanas, ya sea por inyección en un periodo de 2 minutos, o bien por infusión en un periodo de 30 minutos. La duración del tratamiento se basa en el diagnóstico de trabajo del médico tratante. No administrar CUBICIN más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones de CPK al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente). *[Ver 3 INSTRUCCIONES PARA EL USO 3.1, Preparación de CUBICIN para la administración.]*

2.3 Pacientes pediátricos (entre 1 y 17 años de edad)
Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas
Los regímenes posológicos recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con ICEPs se muestran en la Tabla 1. CUBICIN debe administrarse por vía intravenosa en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas hasta por 14 días como perfusión de 30 minutos o de 60 minutos de duración. No administrar CUBICIN más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones CPK al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente).

A diferencia de los adultos, CUBICIN no debe administrarse por inyección durante un período de dos (2) minutos en pacientes pediátricos

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

Grupo etario	Posología*	Duración del tratamiento
Entre 12 y 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	Hasta 14 días
Entre 7 y 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	
Entre 2 y 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 60 minutos de duración	
Entre 1 y <2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 60 minutos de duración	

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

Infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por Staphylococcus aureus

Los regímenes de dosis recomendados basados en la edad de los pacientes pediátricos con infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus* (bacteriemia) se muestran en la Tabla 2. CUBICIN debe administrarse por vía intravenosa en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 42 días.

Tabla 2: Dosis Recomendada de CUBICIN en Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus* (bacteriemia), basado en la edad.

Grupo etario	Posología*	Duración del tratamiento(1)
12 a 17 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	Hasta 42 días(2).
7 a 11 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 30 minutos de duración	
1 a 6 años	12 mg/kg una vez cada 24 horas en infusión de 60 minutos de duración	

* La dosificación recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
(1) La duración mínima de la bacteriemia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en el paciente individual.
(2) La duración mínima de CUBICIN para SAB (*S. aureus* bacteriemia) pediátrico debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en el paciente individual. La duración de CUBICIN puede necesitar más de 14 días de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en el paciente individual. En el estudio pediátrico de SAB, la duración media de CUBICIN IV fue de 12 días, con un rango de 1 a 44 días. La duración de la terapia debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

2.4 Insuficiencia (o disfunción) renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda un ajuste del intervalo de administración de CUBICIN en pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) < 30 mL/min, incluyendo los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El régimen posológico recomendado en esos pacientes adultos es 4 mg/kg (ICEPs) o 6 mg/kg (infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus*) una vez cada 48 horas. En los pacientes adultos con insuficiencia renal, monitorear la función renal y CPK más frecuentemente que una vez a la semana.

No se requiere ajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina ≥30 mL/min.

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

3. INSTRUCCIONES PARA EL USO

3.1 Preparación de CUBICIN para la administración

CUBICIN es suministrado en frascos ampolla de dosis única, conteniendo cada uno 500 mg de daptomicina como un polvo liofilizado estéril. El contenido del frasco ampolla de CUBICIN es reconstituido a 50 mg/mL, utilizando una técnica aséptica, de la siguiente manera:

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, EVITAR la agitación vigorosa del frasco ampolla durante o después de la reconstitución.

1. Retirar el capuchón de polipropileno del frasco ampolla de CUBICIN para dejar al descubierto la parte central del tapón de goma.
2. Limpiar la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de limpiarla, no tocar el tapón de goma ni dejar que

toque alguna otra superficie.
3. Transferir lentamente el volumen apropiado de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (10 mL para un frasco ampolla de 500 mg) al frasco ampolla de CUBICIN a través del centro del tapón de goma. Se recomienda utilizar una aguja de transferencia estéril biselada que sea de calibre 21 o de menor diámetro, o se utiliza un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco ampolla.
4. Asegurar de que todo el polvo de CUBICIN se humedezca haciendo girar suavemente el frasco ampolla.
5. Dejar el producto húmedo en reposo durante 10 minutos.
6. Girar suavemente o agitar el contenido del frasco ampolla durante unos minutos, según sea necesario, para obtener una solución totalmente reconstituida.
7. Retirar líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/mL) lentamente del frasco ampolla utilizando una aguja estéril biselada que sea de calibre 21 o de menor diámetro.

Adultos

Inyección intravenosa en un periodo de 2 minutos

- Para la inyección IV en un periodo de 2 minutos en pacientes adultos, se administra CUBICIN reconstituido a una concentración de 50 mg/mL.

Inyección intravenosa en un periodo de 30 minutos

- Para la infusión IV en un periodo de 30 minutos en pacientes adultos, el CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente con cloruro de sodio al 0,9% para inyección, utilizando una técnica aséptica.

Paciente pediátrico (entre 1 y 17 años de edad)

Infusiónintravenosa en un periodo de 30 a 60 minutos

- Para la infusión intravenosa durante un período de 30 minutos en pacientes pediátricos, CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión IV de 50 mL que contiene 0,9% de inyección de cloruro de sodio . La velocidad de infusión debe mantenerse a 1,67 mL/min durante el período de 30 minutos.

- Para infusión intravenosa durante un período de 60 minutos en pacientes pediátricos, CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa que contiene 25 mL de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La velocidad de infusión debe mantenerse a 0,42 mL/min durante el período de 60 minutos.

- **A diferencia de los adultos, CUBICIN no debe administrarse por inyección durante un período de dos (2) minutos en pacientes pediátricos** *[ver 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Pacientes pediátricos (1 a 17 años)].*

Inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales por presencia de materia particulada antes de la administración.

No hay agente preservante ni bacteriostático en este producto. Se debe utilizar una técnica aséptica en la preparación de la solución IV final.
Utilícese de inmediato una vez abierto; Si el producto es reconstituido/diluido en condiciones

asépticas, validadas y controladas, es estable durante 24 horas almacenado entre 2°C-8°C.

El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituida en el frasco ampolla y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe sobrepasar las 24 horas bajo refrigeración.

3.2 Incompatibilidades
CUBICIN no es compatible con diluyentes que contienen dextrosa

No usar CUBICIN en conjunto con bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® (Cardinal Health, Inc.). Estudios de estabilidad de soluciones de CUBICIN almacenadas en bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® identificaron una impureza (2-mercaptobenzotiazol) que se filtra desde este sistema de bomba a la solución de CUBICIN.

Aparte de los nueve medicamentos que aparecen en la Sección 3.3 *[ver 3 INSTRUCCIONES DE USO, 3.3 Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles]*, aditivos y otros medicamentos no se deben añadir a los frascos ampolla de dosis única de CUBICIN o a las bolsas de infusión, o ser infundidos simultáneamente con CUBICIN a través de la misma línea IV, ya que solo hay datos limitados de compatibilidad. Si se utiliza la misma línea IV para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, lavar la línea con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión con CUBICIN.

3.3 Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles
CUBICIN es compatible con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y de Ringer lactato. Los siguientes medicamentos han demostrado ser compatibles cuando son coadministrados con CUBICIN a través de la misma línea IV de bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

4. CONTRAINDICACIONES

CUBICIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a daptomicina o a cualquiera de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Anafilaxis/Reacciones de hipersensibilidad
Se ha reportado anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad con el uso de agentes antibacterianos, incluyendo CUBICIN. Si ocurre una reacción alérgica a CUBICIN, discontinuar el medicamento y establecer tratamiento apropiado.

5.2 Neumonía
CUBICIN no se debe usar para el tratamiento de neumonía. En estudios clínicos se ha demostrado que CUBICIN no es efectivo en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, debido a la unión al surfactante pulmonar y consiguiente inactivación.

5.3 Efectos en músculo esquelético
Durante el tratamiento con CUBICIN se ha reportado elevaciones de las concentraciones

plasmáticas de CPK, dolor y debilidad muscular y/o rabdomiólisis.

Se recomienda que:

- Los pacientes que reciben CUBICIN se monitoreen para el desarrollo de dolor o debilidad muscular, particularmente de las extremidades distales.
- En pacientes que reciben CUBICIN, se medirán las concentraciones de CPK al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente) y más frecuentemente en pacientes que recibieron terapia previa o concomitante reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en los que las elevaciones de la CPK se producen durante el tratamiento con CUBICIN.
- En los pacientes adultos con insuficiencia renal, se monitoree la función renal y CPK más frecuentemente que una vez a la semana.
- Se discontinúe CUBICIN en pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía en conjunto con elevaciones de CPK a niveles mayores de 1.000 U/L (aproximadamente 5 veces el límite superior de lo normal [ULN]) y en pacientes que no hayan informado síntomas y que tengan elevaciones importantes de CPK con niveles mayores a 2.000 U/L (≥10×ULN).
- Se debe considerar suspender temporalmente los agentes asociados con rabdomiólisis, como los inhibidores de HMG-Coa reductasa, en pacientes que reciben CUBICIN.

5.4 Neuropatía periférica

Los médicos deben mantenerse alerta a los signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben CUBICIN.

A los pacientes pediátricos con edades menores de un año no se les debe dar CUBICIN debido al riesgo de potenciales efectos musculares, neuromusculares y/o del sistema nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos.

5.5 Neumonía eosinofílica

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que reciben CUBICIN. En los casos informados asociados con CUBICIN, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizada. En general, los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2 a 4 semanas después de iniciar CUBICIN y mejoraron cuando CUBICIN fue discontinuado y se inició un tratamiento con esteroides. Se ha reportado recurrencia de neumonía eosinofílica tras la re-exposición. Los pacientes que desarrollan esos signos y síntomas mientras reciben CUBICIN deben ser sometidos a una rápida evaluación médica y CUBICIN debe ser discontinuado de inmediato. Se recomienda tratamiento con esteroides sistémicos.

5.6 Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Se ha reportado DRESS en la experiencia post-comercialización con daptomicina. Los pacientes que desarrollan fiebre, erupción cutánea, eosinofilia periférica e insuficiencia sistémica de órganos (por ejemplo, hepática, pulmonar o renal) mientras reciben CUBICIN deben someterse a una evaluación médica. Si se sospecha de DRESS, CUBICIN debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

5.7 **Nefritis tubulointersticial (TIN)**

Se ha reportado TIN en la experiencia post-comercialización con daptomicina. Los pacientes que desarrollen una insuficiencia renal nueva o que empeore mientras reciben CUBICIN deben

someterse a una evaluación médica. Si se sospecha de TIN, CUBICIN debe suspenderse de inmediato e instituirse el tratamiento adecuado.

5.8 Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se hareportado diarrea asociada a ***Clostridioides*** *difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo CUBICIN. Si se sospecha o confirma una DACD, puede ser necesario discontinuar CUBICIN e iniciar tratamiento apropiado, según esté clínicamente indicado.

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

A los pacientes con bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus* o con respuesta clínicamente deficiente se les deben repetir los hemocultivos. Si un hemocultivo es positivo para *S. aureus*, se deben realizar pruebas de sensibilidad de la cepa a la concentración mínima inhibitoria mínima (CMI) utilizando un procedimiento estandarizado y se debe llevar a cabo una evaluación diagnóstica del paciente para descartar focos de infección secuestrados.

Podría necesitarse una intervención quirúrgica apropiada (por ej., desbridamiento, extracción de prótesis, cirugía de reemplazo valvular) y/o considerar un cambio en el régimen antibacteriano.

5.10 Interacciones exámenes de laboratorio - medicamento

Se ha observado una prolongación falsa del tiempo de protrombina (TP) y elevación del índice internacional normalizado (INR) cuando se utilizan ciertos reactivos de tromboplastina recombinante para el ensayo *[ver 8 REACCIONES ADVERSAS, 8.3 Interferencia con los exámenes de laboratorio].*

5.11 Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede promover el desarrollo excesivo de microorganismos no sensibles. Si durante el tratamiento se presenta sobreinfección, tomar medidas apropiadas.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

6.1 Efectos de CUBICIN sobre otros medicamentos

Se estudió CUBICIN en adultos y estudios de interacciones medicamentosas en humanos con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid. Daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecid, ni tampoco esos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no fue alterada significativamente por aztreonam.

La experiencia con la administración concomitante de CUBICIN y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de CUBICIN con anticoagulantes diferentes a warfarina. Monitorear la actividad anticoagulante en pacientes que reciben CUBICIN y warfarina durante los primeros días después que el tratamiento con CUBICIN es iniciado.

La experiencia con la coadministración de inhibidores de HMG-CoA reductasa y CUBICIN en pacientes es limitada, por tanto, considerar suspender temporalmente el uso de inhibidores de HMG-CoA reductasa en pacientes que reciben CUBICIN.

Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina

durante la coadministración por infusión IV en un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de CUBICIN de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis clínica de CUBICIN. Se advierte precaución cuando CUBICIN es coadministrado con tobramicina.

7. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

7.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados con CUBICIN en mujeres embarazadas. CUBICIN debería ser usado en el embarazo sólo si los potenciales beneficios superan los posibles riesgos.

Estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejas a dosis de hasta 75 mg/kg (aproximadamente de 2 a 4 veces la dosis humana recomendada de 6 mg/kg, respectivamente, sobre la base de área de superficie corporal) no revelaron evidencias de daño al feto debido a daptomicina. La daptomicina puede cruzar la placenta en ratas preñadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la exposición humana, CUBICIN debe ser utilizado durante el embarazo solo si los beneficios esperados superan el posible riesgo.

7.2 Madres en lactancia

No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes. En un estudio de caso único humano, CUBICIN se administró en una dosis de 6,7 mg/kg/día diariamente por 28 días a una madre que estaba amamantando y se recogieron muestras de la leche materna durante un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta medida de daptomicina en la leche materna fue 0,045 µg/mL, la cual es una concentración baja. Hasta que se obtenga más experiencia, a las mujeres se les debe dar instrucciones de evitar amamantar mientras reciben CUBICIN.

7.3 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de CUBICIN en pacientes entre 1 y 17 años de edad está sustentada por la evidencia obtenida desde estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, e información adicional desde dos estudios prospectivos en pacientes pediátricos de entre 1 y 17 años de edad con ICEPs y pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con infección del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).

En ensayos clínicos, 372 pacientes pediátricos (de 3 meses a 17 años de edad) recibieron CUBICIN por vía intravenosa. Los estudios farmacocinéticos incluyeron un total de 61 pacientes pediátricos y otros 256 y 55 pacientes pediátricos que recibieron CUBICIN en los estudios prospectivos de ICEPs (DAP-PEDS-07-03) y bacteriemia (DAP-PEDBAC-11-02), respectivamente.

7.4 Uso geriátrico

No se justifica ajuste de la dosis de CUBICIN en pacientes adultos mayores con depuración de creatinina ≥30 mL/min.

7.5 Insuficiencia renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda un ajuste del

intervalo de administración de CUBICIN en pacientes adultos con depuración de creatinina < 30 mL/min, incluyendo los pacientes que reciben hemodiálisis o DPCA. El régimen posológico recomendado para estos pacientes es 4 mg/kg (ICEPs) o 6 mg/kg (infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus)* una vez cada 48 horas. Alternativamente, en los pacientes en hemodiálisis puede administrarse tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar CUBICIN tras finalizar la hemodiálisis en los días de hemodiálisis. En los pacientes adultos con insuficiencia renal, monitorear la función renal y CPK más frecuentemente que una vez a la semana.

No se requiere ajuste del intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina ≥30 mL/min.

No se ha establecido el régimen de dosificación de CUBICIN en pacientes pediátricos con insuficiencia renal *[ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.4 Insuficiencia Renal (o Insuficiencia Renal)]*.

7.6 Insuficiencia hepática
No se justifica ajuste posológico cuando CUBICIN se administra a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Clase B Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).

7.7 Género
No se justifica ajuste posológico en base al género cuando se administra CUBICIN.

7.8 Obesidad
No se justifica ajuste posológico de CUBICIN en pacientes obesos.

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1 Experiencia en estudios clínicos
En los estudios clínicos de CUBICIN, las siguientes reacciones adversas a medicamentos fueron informadas durante el tratamiento y en el seguimiento. Las reacciones adversas a medicamentos se organizan por categoría de sistema corporal y las categorías de frecuencia de estas reacciones adversas a medicamentos se informan en la tabla a continuación de la siguiente manera:

Muy frecuente:	≥1/10 (≥10%)
Frecuente:	≥1/100 y <1/10 (≥1% y <10%)
Poco frecuente:	≥1/1.000 y <1/100 (≥0,1% y <1%)
Infrecuente:	≥1/10.000 y <1/1.000 (≥0,01% y <0,1%)
Muy infrecuente:	<1/10.000 (<0,01%)

Reacciones adversas a medicamentos	**Categoría de frecuencia**
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Trombocitosis	Poco frecuente
Eosinofilia	Poco frecuente
Leucocitosis	Poco frecuente

Trastornos cardiacos	
Arritmia supraventricular	Poco frecuente
Trastornos del oído y laberinto	
Vértigo	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Frecuente
Diarrea	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Flatulencia, meteorismo y distensión	Frecuente
Constipación	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Dispepsia	Poco frecuente
Distensión abdominal	Poco frecuente
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	
Astenia	Frecuente
Fiebre	Frecuente
Reacción en el sitio de infusión	Frecuente
Escalofríos	Poco frecuente
Fatiga	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Infrecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección urinaria	Frecuente
Infección micótica	Frecuente
Infección por *Candida*	Frecuente
Fungemia	Poco frecuente
Exámenes	
Elevación de creatinafosfoquinasa en sangre	Frecuente
Prueba de función hepática anormal (elevación de ALT, AST o ALP)	Frecuente
Creatinina en sangre elevada	Poco frecuente
Aumento del Índice Internacional Normalizado	Poco frecuente
Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Hiperglicemia	Poco frecuente
Desbalance electrolítico	Poco frecuente
Disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos musculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Dolor en extremidad	Frecuente
Debilidad muscular	Poco frecuente
Dolor muscular	Poco frecuente
Artralgia	Poco frecuente
Calambre muscular	Poco frecuente

Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuente
Cefalea	Frecuente
Parestesias	Poco frecuente
Temblor	Poco frecuente
Trastorno del gusto	Poco frecuente
Irritación ocular	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	Frecuente
Insomnio	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Deterioro renal, incluyendo falla renal e insuficiencia renal	Poco frecuente
Trastornos del sistema reproductivo y mama	
Vaginitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Trastornos Vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Hipotensión	Frecuente
Rubor	Poco frecuente

8.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas, no indicadas anteriormente, han sido informadas durante la experiencia post-comercialización en el mundo:

- **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo**

Trombocitopenia

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo a, entre otras, anafilaxis, angioedema, y eosinofilia pulmonar

- **Infecciones e infestaciones**

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

- **Exámenes**

Mioglobina elevada, disminución del conteo de plaquetas

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

Rabdomiolisis

- **Trastornos del sistema nervioso**

Neuropatía periférica

- **Trastornos renales y urinarios**

Nefritis tubulointersticial (TIN)

- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Tos
Neumonía eosinofílica
Neumonía organizada

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

Erupción cutánea vesiculobullosa con o sin compromiso de membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TIN))
Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Pustulosis exantemática generalizada aguda

8.3 Interferencia con los exámenes de laboratorio

Concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina se han observado que causan una prolongación falsa del tiempo de protrombina (TP) dependiente de la concentración y elevación del Índice internacional normalizado (INR) cuando se utilizan en el ensayo ciertos reactivos de tromboplastina recombinante. La posibilidad de un resultado TP/INR erróneamente elevado debido a interacción con un reactivo de tromboplastina recombinante se puede reducir al mínimo mediante extracción de muestras para las pruebas de TP e INR cerca del momento de las concentraciones plasmáticas en valle de daptomicina. No obstante, concentraciones suficientes de daptomicina pueden estar presentes en el momento en valle para causar interacción.

Si se es enfrentado a un resultado anormalmente alto de TP/INR en un paciente que está siendo tratado con CUBICIN, se recomienda que los médicos:

1. Repitan el análisis de TP/INR, solicitando que la muestra sea extraída justo antes de la próxima dosis de CUBICIN (es decir, concentración en valle). Si el valor de TP/INR obtenido en valle sigue siendo sustancialmente elevado por encima de lo que por el contrario se esperaría, considerar medir TP/INR utilizando un método alternativo.
2. Evaluar otras causas de resultados TP/INR anormalmente elevados.

9. SOBREDOSIS

En el caso de sobredosis, se aconseja atención de apoyo. Daptomicina es depurada lentamente del organismo por hemodiálisis (aproximadamente 15% de la dosis administrada es removida en 4 horas) y por diálisis peritoneal (aproximadamente 11% de la dosis administrada es removida en 48 horas).

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Código ATC: J01XX09.
Grupo farmacoterapéutico: Otros Antibióticos.

10.1 Clase terapéutica
CUBICIN contiene daptomicina, un agente lipopeptídico cíclico antibacteriano.

10.2 Mecanismo de Acción

- **Microbiología**

Daptomicina pertenece a la clase de lipopéptidos cíclicos de antibacterianos. Daptomicina es un producto natural que tiene utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbicas, Gram-positivas. El espectro de actividad *in vitro* de daptomicina comprende la mayoría de las bacterias patógenas Gram-positivas clínicamente relevantes. Daptomicina retiene la potencia contra las bacterias Gram-positivas que son resistentes a otros antibacterianos, incluyendo cepas resistentes a meticilina, vancomicina y linezolid.

- **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de daptomicina es diferente al de cualquier otro antibacteriano. Daptomicina se une a las membranas celulares bacterianas y causa una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida del potencial de membrana produce inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que da como resultado muerte de las células bacterianas.

10.3 Mecanismo de resistencia
No se comprende totalmente el mecanismo(s) de resistencia a daptomicina. No existen elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a daptomicina.

No existe resistencia cruzada debido a mecanismos de resistencia que son específicos para otra clase de antibacterianos.

Luego del tratamiento con CUBICIN se han observado disminuciones emergentes de la sensibilidad en cepas de *S. aureus* y enterococo.

10.4 Farmacodinamia Relación PK/PD
Daptomicina demuestra actividad bactericida rápida, dependiente de la concentración, contra bacterias Gram-positivas en modelos animales *in vitro e in vivo.*

10.5 Farmacocinética
Introducción general
La farmacocinética de daptomicina por lo general fue lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo, con dosis de CUBICIN de 4 a 12 mg/kg administradas por infusión IV en un periodo de 30 minutos como una dosis única diaria hasta por 14 días en adultos. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la tercera dosis diaria.

Distribución
Daptomicina es unida en forma reversible a las proteínas del plasma humano (rango de unión media de 90 a 93%) de una manera independiente de la concentración y la unión a las proteínas séricas tendió a ser menor (rango de unión media de 84 a 88%) en sujetos adultos con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina <30 mL/min o en diálisis). La unión a proteínas de daptomicina en sujetos adultos con insuficiencia hepática leve a moderada (clase B Child-Pugh)

fue similar a aquella de los sujetos adultos sanos.

El volumen de distribución de daptomicina en estado estacionario en adultos sanos fue de aproximadamente 0,1 L/kg y fue independiente de la dosis. Los estudios de distribución en los tejidos en ratas demostraron que daptomicina parece penetrar la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria solo en forma mínima luego de dosis únicas y múltiples.

Metabolismo
En estudios *in vitro*, daptomicina no fue metabolizada por los microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que 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 daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por el sistema P450.

Luego de la infusión de ^{14}C-daptomicina en adultos sanos, la radioactividad plasmática es similar a la concentración determinada por ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en orina, según lo determinado por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En un estudio por separado, no se observaron metabolitos en el plasma y fueron detectadas cantidades pequeñas de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en la orina. No se ha identificado el lugar del metabolismo.

Eliminación
Daptomicina es excretada principalmente por los riñones. No hay o es mínima la secreción tubular activa de daptomicina. En un estudio de balance de masa en sujetos adultos utilizando daptomicina radio marcada, el 78% de la dosis administrada fue recuperada desde la orina en base a la radioactividad total, mientras que la recuperación urinaria de daptomicina no modificada fue de aproximadamente el 52% de la dosis. Alrededor del 6% de la dosis administrada se excretó en las heces en base a la radioactividad total. La depuración plasmática de daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 mL/h/kg y su depuración renal es de 4 a 7 mL/h/kg.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Luego de la administración de una dosis única de 4 mg/kg o 6 mg/kg de CUBICIN por infusión IV en un periodo de 30 minutos a sujetos adultos con diferentes grados de insuficiencia renal, la depuración total de daptomicina fue menor y la exposición sistémica (AUC) fue mayor que en sujetos con función renal normal. La AUC media en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min y en pacientes en diálisis (DPCA y hemodiálisis con administración post-diálisis) fue aproximadamente 2 a 3 veces más alta, respectivamente, que en pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática
Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 10 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh) y se comparó con aquella en voluntarios sanos adultos (N=9) pareados por género, edad y peso. La farmacocinética de daptomicina no se alteró en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).

Pacientes pediátricos
La farmacocinética de daptomicina en sujetos pediátricos se evaluó en 3 estudios

farmacocinéticos de dosis única. Después de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN, la depuración total y la semivida de eliminación de daptomicina en adolescentes (12-17 años de edad) con infección gram-positiva fueron similares a los adultos. Después de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN, la depuración total de daptomicina en niños de 7-11 años de edad con infección gram-positiva fue mayor que en adolescentes, mientras que la vida media de eliminación fue más corta. Después de una dosis única de 4, 8 ó 10 mg/kg de CUBICIN, la depuración total y la semivida de eliminación de daptomicina en niños menores de 2 a 6 años de edad fueron similares en dosis diferentes; la depuración total fue mayor y la vida media de eliminación fue más corta que en los adolescentes. Después de una dosis única de 6 mg/kg de CUBICIN, la eliminación y la vida media de eliminación de daptomicina en los niños de 13 a 24 meses de edad fueron similares a los niños de 2-6 años de edad que recibieron una dosis única de 4-10 mg/kg. Los resultados de estos estudios muestran que las exposiciones (AUC) en pacientes pediátricos en todas las dosis son generalmente más bajas que en adultos en dosis comparables.

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad, inclusive) con ICEPs causada por patógenos gram-positivos. Los pacientes se enrolaron en 4 grupos de edad, y se administraron dosis intravenosas de CUBICIN de 5 a 10 mg / kg una vez al día. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina (AUCss y Cmax,ss) fue similar en los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos Medios (SD) de Daptomicina en Pacientes Pediátricos con ICEPs

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

AUC_{ss}, área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario; CL_T, aclaramiento normalizado al peso corporal; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario; $T_{½}$, semivida terminal
* La media se calcula a partir de N = 2

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, inclusive) con SAB. Los pacientes fueron enrolados en 3 grupos de edad, y se administraron dosis intravenosas de 7 a 12 mg / kg una vez al día. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina (AUCss y Cmax, ss) fue similar en los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis basado en el peso corporal y la edad (Tabla 4).

Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos Medios (SD) de Daptomicina en Pacientes Pediátricos con Bacteriemia

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

AUC_{ss}, área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario; CL_T, aclaramiento normalizado al peso corporal; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario; $T_{½}$, semivida terminal

No se incluyeron pacientes de 1 a <2 años de edad en el estudio. La simulación con un modelo farmacocinético poblacional demostró que el AUCss de daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a <2 años de edad que reciben 12 mg / kg una vez al día sería comparable al de los pacientes adultos que reciben 6 mg / kg una vez al día.

Pacientes geriátricos

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 12 adultos mayores sanos (≥75 años) y 11 controles sanos de adultos jóvenes (18 a 30 años). Luego de la administración de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN por infusión IV en un periodo de 30 minutos, la depuración total media de daptomicina fue aproximadamente 35% inferior y la AUC media fue aproximadamente 58% superior en los sujetos adultos mayores que en los sujetos adultos jóvenes sanos. No hubo diferencias en la C_{max}.

Género

No se han observado diferencias clínicamente significativas relacionadas al género en la farmacocinética de daptomicina.

Obesidad

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en 6 sujetos moderadamente obesos (Índice de masa corporal [BMI] 25 a 39.9 kg/m^2) y 6 sujetos adultos extremadamente obesos (BMI ≥40 kg/m^2). La AUC fue aproximadamente 30% mayor en los sujetos moderadamente obesos y 31% superior en los sujetos extremadamente obesos que en los controles no obesos.

10.6 Estudios de interacciones medicamentosas

Estudios *in vitro* han investigado interacciones de daptomicina con otros antibacterianos. No se ha observado antagonismo, según los estudios de curvas de letalidad. Se han demostrado interacciones sinérgicas *in vitro* de daptomicina con aminoglicósidos, antibacterianos β-lactámicos y rifampina contra algunas cepas de estafilococo (incluyendo algunas cepas resistentes a meticilina) y enterococo (incluyendo algunas cepas resistentes a vancomicina).

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con efectos sobre el músculo esquelético. Sin embargo, no hubo cambios en el músculo liso ni cardiaco. Los efectos sobre el músculo esquelético se caracterizaron por cambios degenerativos/regenerativos y elevaciones variables de la CPK. No se observó fibrosis ni rabdomiólisis. Todos los efectos musculares, incluyendo los cambios microscópicos, fueron completamente reversibles dentro de 30 días luego del cese de la administración.

En ratas y perros adultos, se observaron efectos sobre los nervios periféricos (caracterizados por degeneración axonal, frecuentemente acompañada por cambios funcionales) con dosis de daptomicina mayores que aquellas asociadas con miopatía esquelética. La reversión de los efectos microscópicos y funcionales fue esencialmente completa dentro de los 6 meses post-dosis.

Los órganos blanco de los efectos relacionados a daptomicina en perros jóvenes de 7 semanas de edad fueron el músculo esquelético y nervio, los mismos órganos blanco que en los perros adultos. En los perros jóvenes, los efectos en el nervio se hicieron presente a concentraciones sanguíneas de daptomicina más bajas que en los perros adultos luego de 28 días de administración. A diferencia de los perros adultos, los perros jóvenes además mostraron evidencia de efectos en nervios de la médula espinal, así como también en nervios periféricos después de 28 días de administración. Luego de una fase de recuperación de 28 días, el examen microscópico reveló recuperación completa de los efectos en el músculo esquelético y nervio cubital y recuperación parcial de los efectos en el nervio ciático y en médula espinal. No se observaron efectos en nervios en perros jóvenes luego de 14 días de administración.

Se evaluaron los efectos de daptomicina en perros neonatos luego de administración IV una vez al día por 28 días consecutivos desde los días postnatales (DPN) 4 a 31 a niveles posológicos nominales de 10 [dosis sin efecto adverso observado (NOAEL)], 25, 50 y 50/75 mg/kg/día.

A niveles de dosis de 50 y 75 mg/kg/día con valores de C_{max} and AUC_{inf} ≥321 µg/mL y ≥1470 µg•h/mL, respectivamente, se observaron signos clínicos notorios de fasciculaciones, rigidez muscular en las extremidades y uso con dificultad de las extremidades. Las disminuciones resultantes de los pesos corporales y de la condición del organismo en general con dosis ≥50 mg/kg/día necesitaron discontinuación prematura en DPN19. Al nivel de dosis de 25 mg/kg/día con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 147 µg/mL y 717 µg•h/mL, respectivamente, se observaron signos clínicos leves de fasciculaciones y un caso de rigidez muscular sin efectos en el peso corporal y fueron reversibles en un periodo de recuperación de 28 días. Estos datos indican un margen limitado entre las dosis asociado con signos clínicos adversos leves versus acentuados. La evaluación histopatológica no reveló ningún cambio relacionado a daptomicina en el tejido del sistema nervioso central y periférico, así como tampoco en el músculo esquelético u otros tejidos evaluados, a ningún nivel de dosis. No se observaron signos clínicos adversos en estos órganos blanco de toxicidad en los perros que recibieron daptomicina 10 mg/kg/día, el NOAEL, con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 62 µg/mL y 247 µg•h/mL, respectivamente.

11.1 Carcinogénesis/mutagénesis

No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenicidad en animales. Daptomicina no fue mutagénica ni clastogénica en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro.*

11.2 Reproducción

Estudios de reproducción en ratas no revelaron efecto de daptomicina sobre la fertilidad o

rendimiento reproductivo.

12. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CUBICIN [en este documento, “CUBICIN” representa el medicamento en su totalidad con todos los ingredientes].

13. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución para infusión.

14. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

14.1 Composición

- **Ingrediente activo**

Daptomicina

- **Ingredientes inactivos (listado de excipientes)**

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables, c.s.

14.2 Almacenamiento

Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar los envases originales a temperaturas de refrigeración, 2 °C a 8 °C, evitar el calor excesivo.

14.3 Vida útil

36 meses desde la fecha de fabricación.

Utilizar de inmediato una vez abierto. Si el producto es reconstituido/diluido en condiciones asépticas, validadas y controladas, es estable durante 24 horas almacenado entre 2°C-8°C.

14.4 Disponibilidad (Naturaleza y contenido del envase)

Frasco ampolla de dosis única de 10 mL, que contiene un aglutinado liofilizado amarillo pálido a café claro.

- **Tamaños comerciales disponibles**

CUBICIN es suministrado en frascos ampolla de dosis única que contienen 500 mg de daptomicina como un polvo liofilizado estéril.