

**CUBICIN 350 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**CUBICIN 500 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
(Daptomicina)

## 1. INDICACIONES

CUBICIN está indicado para el tratamiento de las infecciones listadas a continuación:

Tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles a la Daptomicina manifestadas clínicamente por infecciones complicadas de la piel y las partes blandas (con o sin bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producidas por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos.

## 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 General

CUBICIN es administrado por vía intravenosa (IV).

CUBICIN es un producto estéril contenido en vial de dosis única.

### 2.2 Adultos

#### Posología

Tanto la posología como la administración son referidas a los adultos.

#### Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

CUBICIN, en dosis de 4 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días o hasta que la infección se resuelva. CUBICIN no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-quinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana) [Ver 3 INSTRUCCIONES DE USO 3.1, Preparación de CUBICIN para Administración].

#### Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia)

CUBICIN, en dosis de 6 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. CUBICIN no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-quinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana) [Ver 3 INSTRUCCIONES DE USO 3.1, Preparación de CUBICIN para Administración].

### 2.3 Insuficiencia Renal (o disfunción)

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina (CLCR) <30 mL/min, como son los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas (ICPPB) o de 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará CUBICIN una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la creatina-quinasa más de una vez por semana.

No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con CLCR  $\geq 30$  mL/min.

### 3. INSTRUCCIONES DE USO

#### 3.1 Preparación de CUBICIN para Administración

CUBICIN se suministra en viales para uso único que contienen 350 o 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. El contenido de un vial de CUBICIN se reconstituye, con una técnica aséptica, hasta 50 mg/mL, de la manera siguiente:

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, EVITE agitar o sacudir enérgicamente el vial durante la reconstitución o después de la misma.

1. Desprenda la tapa de polipropileno del vial de CUBICIN para dejar expuesta la parte central del tabique de goma.
2. Limpie la parte superior del tabique de goma con una toallita empapada en alcohol o en otra solución antiséptica y deje que se seque. No vuelva a tocar el tabique de goma e impida que entre en contacto con otra superficie.
3. Trasvase lentamente al vial de CUBICIN el volumen adecuado de cloruro de sodio al 0,9% (10 mL para el vial de 500 mg y 7 mL para el vial de 350 mg) a través del centro del tabique de goma dentro de CUBICIN vial. Se recomienda que se utilice una aguja biselada estéril de transferencia de calibre 21 G o de menor diámetro, o un dispositivo de trasvasado sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
4. Asegúrese de que todo el polvo de CUBICIN se humedezca haciendo girar suavemente el vial.
5. Deje reposar el producto humectado durante 10 minutos.
6. Gire o mueva en círculos suavemente el vial durante unos minutos, el tiempo necesario para obtener una solución totalmente reconstituida.
7. Con una aguja de diámetro 21 G o menor, extraiga lentamente la solución reconstituida (50 mg de daptomicina/mL) del vial.

Para la inyección IV durante un período de 2 minutos, CUBICIN reconstituido se administra a una concentración de 50 mg/mL.

Para la infusión IV durante un período de 30 minutos, CUBICIN reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente, utilizando una técnica aséptica, con cloruro de sodio 0,9%.

Inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para detectar partículas antes de la administración.

Ningún agente conservante o bacteriostático está presente en este producto. La técnica aséptica debe ser utilizada en la preparación de solución final IV. Los estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituida es química y físicamente estable en el vial durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y hasta 48 horas si se almacena en condiciones de refrigeración de 2 a 8 °C (36-46 °F).

La solución diluida es química y físicamente estable en la bolsa de infusión durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y 48 horas si se mantiene refrigerada. El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituida en vial y diluida en bolsas para infusión) no debe exceder de 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) o 48 horas en refrigeración.

#### 3.2 Incompatibilidades

CUBICIN no es compatible con diluyentes que contienen glucosa (dextrosa).

No utilice CUBICIN en combinación con bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® (Cardinal Health, Inc.). Los

estudios de estabilidad de soluciones CUBICIN almacenados en bombas de infusión elastomérica ReadyMED® identificaron una impureza (2-mercaptobenzotiazol) lixiviación de este sistema de bombeo en la solución CUBICIN.

Aparte de los nueve fármacos mencionados en la sección 3.3 [Ver 3 INSTRUCCIONES DE USO, 3.3 Soluciones Intravenosas y otros productos farmacéuticos Compatibles] aditivos y otros medicamentos no deben añadirse a CUBICIN viales de un solo uso o bolsas de infusión, o infundir simultáneamente con CUBICIN a través de la misma vía intravenosa, ya que en compatibilidad la data disponible es limitada. Si se utiliza la misma línea IV para infusión secuencial de diferentes fármacos, se debe lavar la vía con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión con CUBICIN.

### 3.3 Soluciones Intravenosas y otros productos farmacéuticos Compatibles

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

Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se administran con CUBICIN a través de la misma vía intravenosa desde bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

## 4. CONTRAINDICACIONES

CUBICIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a la Daptomicina o a cualquiera de los excipientes.

Menores de 18 años de edad, hipersensibilidad a la Daptomicina, pacientes con miopatías, pacientes con CPK elevado o riesgos en tal sentido, pacientes que reciben estatinas.

## 5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

### 5.1 Reacciones Anafilácticas/ Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido CUBICIN. Si se produce una reacción alérgica a CUBICIN, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

### 5.2 Neumonía

CUBICIN no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que CUBICIN no es eficaz como tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, debido a que se une al tensoactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

### 5.3 Efectos músculo esqueléticos

Se han comunicado elevaciones de la creatina-quinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con CUBICIN.

Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben CUBICIN para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las de las extremidades distales.

- Determinar la concentración de creatina-quinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben CUBICIN, con mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-quinasa durante el tratamiento con CUBICIN.
- Suspender definitivamente la administración de CUBICIN en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-quinasa por encima de 1000 U/L (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-quinasa, superiores a 2000 U/L ( $\geq 10 \times$  LSN).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben CUBICIN.

#### 5.4 Neuropatía Periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben CUBICIN.

No se debe administrar CUBICIN a los pacientes menores de un año porque habría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos (Ver 11 TOXICOLOGÍA ANIMAL).

#### 5.5 Neumonía Eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con CUBICIN. En los casos notificados asociados a CUBICIN, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizativa. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con CUBICIN y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticosteroide. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con CUBICIN deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse sin demora la administración de CUBICIN. Se recomienda un tratamiento con corticosteroides sistémicos.

#### 5.6 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibacterianos, como CUBICIN (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Si se sospecha o se confirma (DACD), puede que sea necesario retirar el tratamiento con CUBICIN e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

#### 5.7 Persistencia o recidiva de la Bacteriemia / Endocarditis por *S. aureus*

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por *S. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *S. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima (CIM) de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. Y debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis,

sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

### 5.8 Interacciones de Pruebas de Laboratorio - Fármaco

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinadas. [Ver 8 EFECTOS ADVERSOS, 8.3 Interferencia con Pruebas de Laboratorio].

### 5.9 Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

## 6. INTERACCIONES

Nivel plasmático aumentado por: Reductores de filtración renal (por ej. AINES, inhibidores de COX-2)

Debe evitarse el tratamiento concomitante de Daptomicina con medicamentos capaces de desencadenar miopatías.

El citocromo P450 (CYP450) apenas interviene en el metabolismo de la daptomicina o no interviene en absoluto. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los fármacos que son sustratos del sistema del citocromo P450.

### 6.1 Efectos de CUBICIN en otros fármacos

CUBICIN ha sido objeto de estudios de interacción con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid en los seres humanos. La daptomicina no alteró la farmacocinética de la warfarina o del probenecid, ni dichos fármacos afectaron la farmacocinética de la daptomicina. El aztreonam no modificó significativamente la farmacocinética de la daptomicina.

Se tienen escasos antecedentes de administración simultánea de CUBICIN y warfarina. No se han realizado estudios de CUBICIN con anticoagulantes distintos de la warfarina. Es necesario supervisar la actividad anticoagulante en los pacientes que reciben CUBICIN y warfarina durante los primeros días de tratamiento con CUBICIN.

A pesar de que se observaron pequeñas variaciones en la farmacocinética de la daptomicina y la tobramicina durante su coadministración por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos (usando una dosis de CUBICIN de 2 mg/kg), tales variaciones carecieron de significancia estadística. Se desconoce la interacción entre la daptomicina y la tobramicina cuando se usa una dosis clínica de CUBICIN. Se debe tener cautela a la hora de coadministrar CUBICIN y tobramicina.

## 7. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### 7.1 Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría B

No hay estudios adecuados y bien controlados de CUBICIN en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embriofetal y teratológicos realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 75 mg/kg (2 y 4 veces la dosis humana 6mg/kg, respectivamente, sobre una base de área de superficie corporal) no han revelado signos de daño fetal a causa de la daptomicina. La daptomicina puede atravesar la placenta en ratas embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, CUBICIN puede utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio previsto supera el posible riesgo.

No administre CUBICIN durante el embarazo o cuando sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

## 7.2 Lactancia

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único, se administraron dosis de 6,7 mg de CUBICIN/kg/día una vez al día por vía intravenosa durante 28 días a una madre lactante y el día 27 se extrajeron muestras de la leche materna durante 24 horas. La concentración de daptomicina más elevada determinada en la leche materna fue de 0,045 µg/ml, que puede considerarse baja.

No administre CUBICIN durante el periodo de lactancia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

## 7.3 Pacientes pediátricos

No se ha determinado la inocuidad ni la eficacia de CUBICIN en los pacientes menores de 18 años de edad. [Ver 11 TOXICOLOGÍA ANIMAL]. No se debe administrar CUBICIN a los pacientes menores de un año porque habría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos [Ver 11 TOXICOLOGÍA ANIMAL].

## 7.4 Pacientes de edad avanzada

No es necesario proceder al reajuste de la dosis de CUBICIN en los pacientes ancianos con  $CL_{CR} \geq 30$  ml/min.

## 7.5 Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes con  $CL_{CR} < 30$  ml/min, como son los pacientes que necesitan hemodiálisis o DPAC. La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg (ICPPB) o de 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará CUBICIN una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la CPK más de una vez por semana.

No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con  $CL_{CR} \geq 30$  ml/min.

## 7.6 Disfunción hepática

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis cuando se administre CUBICIN a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

## 7.7 Género

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de CUBICIN según el sexo del paciente.

## 7.8 Obesidad

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de CUBICIN en los pacientes obesos.

# 8. EFECTOS ADVERSOS

**8.1 Experiencia en Estudios Clínicos:** En los ensayos clínicos de CUBICIN, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento.

Los efectos adversos son organizados por órganos y sistemas, y se presentan las categorías de frecuencia de los mismos en la siguiente tabla:

Muy Común:	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Común:	$\geq 1/100$ and $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )
Poco Común:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ( $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$ )
Raro:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ( $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$ )
Muy Raro:	$< 1/10,000$ ( $< 0.01\%$ )

Efectos Adversos	Categoría de Frecuencia
<b>Sangre y sistema linfático trastornos</b>	
Anemia	Común
Trombocitosis	Poco común
Eosinofilia	Poco común
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Arritmia supraventricular	Poco común
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Vértigo	Poco común
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Común
Diarrea	Común
Vómitos	Común
Flatulencia, distensión abdominal y distensión	Común
Estreñimiento	Común
Náuseas	Común
Dispepsia	Poco común
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Astenia	Común
Pirexia	Común
Reacción en el sitio de la infusión	Común
Escalofríos	Poco común
Fatiga	Poco común
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Ictericia	Raro
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto urinario	Común
Infección micótica	Común

<b>Efectos Adversos</b>	<b>Categoría de Frecuencia</b>
Infección por candida.	Común
Fungemia	Poco común
<b>Investigaciones</b>	
Aumento de la fosfoquinasa de la creatina en sangre	Común
Prueba de función hepática anormal (aumento ALT, AST o fosfatasa alcalina)	Común
Creatinina plasmática mayor	Poco común
Aumento de Cociente Normalizado Internacional	Poco común
Deshidrogenasa del lactato arterial aumentada	Poco común
Tiempo de protrombina prolongado	Raro
<b>Metabolismo y trastornos de la nutrición</b>	
Hiperglucemia	Poco común
Desequilibrio de electrolitos	Poco común
Disminución del apetito	Poco común
<b>Lesiones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y trastornos del hueso</b>	
Dolor en las extremidades	Común
Debilidad muscular	Poco común
Dolor muscular	Poco común
Artralgia	Poco común
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareo	Común
Dolor de cabeza	Común
Parestesia	Poco común
Temblor	Poco común
Trastornos del gusto	Poco común
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Ansiedad	Común
Insomnio	Común
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Enfermedad renal, incluyendo falla renal y la insuficiencia renal	Poco común
<b>Desórdenes reproductivos del sistema y de la mama</b>	
Vaginitis	Poco común
<b>Piel y tejido subcutáneo trastornos</b>	
Prurito	Común
Erupción	Común
Urticaria	Poco común



Efectos Adversos	Categoría de Frecuencia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipertensión	Común
Hipotensión	Común
Enrojecimiento	Poco común

## 8.2 Experiencia post-comercialización

Los siguientes efectos adversos, no indicados anteriormente, se han reportado durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

### Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxis, angioedema, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eosinofilia pulmonar de la droga.

### Infecciones e infestaciones

*Clostridium difficile* – diarrea asociada

### Investigaciones

Aumento de la mioglobina

### Lesiones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y trastornos del hueso

Rabdomiólisis

### Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos

Pulmonía eosinofílica

Neumonía organizativa

### Piel y tejido subcutáneo trastornos

Exantema ampollosovesicular, con o sin afectación de la mucosa

Pustulosis exantemática aguda generalizada

## 8.3 Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente importantes de daptomicina causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), que es considerable y dependiente de la dosis, así como una elevación del índice internacional normalizado (IIN). Se puede reducir al mínimo el riesgo de obtener un resultado de TP/IIN engañosamente elevado (debido a la interacción con la tromboplastina recombinada) si se obtienen muestras para la evaluación del TP o el IIN cerca del momento en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina. No obstante, puede que las concentraciones mínimas de daptomicina sean suficientes para causar interacción.

Si el facultativo se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/IIN en un paciente tratado con Cubicin, se recomienda:

1. Repetir la determinación del TP/IIN tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de Cubicin (es decir, en el momento en que la concentración del fármaco es mínima). Si el valor de TP/IIN obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más

elevado de lo que cabría esperar, cabe la posibilidad de utilizar otro método de determinación del PT/IIN.

2. Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/IIN.

## 9. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se aconseja un tratamiento de apoyo. La daptomicina se elimina lentamente del organismo por hemodiálisis (aprox. el 15% de la dosis administrada desaparece en 4 horas) o por diálisis peritoneal (aprox. el 11% de la dosis administrada desaparece en 48 horas).

## 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 10.1 Clase Terapéutica

CUBICIN contiene daptomicina, un agente antibacterial lipopeptido cíclico.

### 10.2 Mecanismo de Acción

#### Microbiología

La daptomicina es un antibacteriano de la clase de los lipopéptidos cíclicos. Se trata de un producto natural que tiene utilidad clínica en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias aerobias gram positivas. El espectro de actividad *in vitro* de la daptomicina engloba a la mayoría de las bacterias patógenas gram positivas clínicamente importantes. La daptomicina mantiene su potencia contra las bacterias gram positivas con resistencia a otros antimicrobianos, como pueden ser las cepas resistentes a la meticilina, la vancomicina y el linezolid.

#### Modo de acción

El modo de acción de la daptomicina difiere del de cualquier otro antibacteriano. Se une a la membrana celular de las bacterias y produce una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida del potencial de membrana inhibe la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN y ello conduce a la muerte de la célula bacteriana.

### 10.3 Mecanismo de Resistencia

El mecanismo de resistencia a la daptomicina no está completamente elucidado. No se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a la daptomicina.

No existe resistencia cruzada debida a mecanismos de resistencia que sean específicos de otras clases de antibacterianos.

Se ha observado una disminución de la sensibilidad en cepas de *S. aureus* y de enterococos tras el tratamiento con CUBICIN.

### 10.4 Farmacodinamia

#### Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

La daptomicina ejerce una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración frente a bacterias grampositivas *in vitro* y en modelos animales *in vivo*.

### 10.5 Farmacocinética

#### Introducción General

La farmacocinética de la daptomicina es generalmente lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo cuando CUBICIN se administra en dosis de entre 4 mg/kg y 12 mg/kg por infusión intravenosa de 30 minutos una sola vez al día durante un período de 14 días. Las concentraciones estacionarias se alcanzan hacia la dosis del tercer día.

### **Distribución**

La daptomicina se fija a proteínas del plasma humano (en un porcentaje de entre 90 y 93% en promedio) de forma reversible e independiente de la concentración, y su unión a proteínas séricas tiende a ser menor (de entre 84 y 88% en promedio) en los sujetos con disfunción renal significativa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) o que requieren diálisis. En los sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh), la fijación de la daptomicina a proteínas fue similar a la de los adultos sanos.

En los adultos sanos, el volumen de distribución de la daptomicina en el estado estacionario es cerca de 0,1 l/kg e independiente de la dosis. Los estudios de distribución histórica en ratas indican que la daptomicina apenas atraviesa la barreras hematoencefálica y placentaria tras la administración de dosis únicas o repetidas.

### **Metabolismo**

La daptomicina no ha sido metabolizada por los microsomas hepáticos humanos en los estudios *in vitro*. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la daptomicina no inhibe ni induce la actividad de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los fármacos que son sustratos del sistema del citocromo P450.

Tras la administración de <sup>14</sup>C-daptomicina por infusión intravenosa a adultos sanos, la radioactividad plasmática resultó ser similar a la concentración determinada mediante un ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, por cálculo de la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en el plasma y se detectaron en la orina cantidades ínfimas de tres metabolitos oxidativos y de un compuesto no identificado. No se ha determinado el lugar del metabolismo.

### **Eliminación**

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal. La secreción tubular activa de la daptomicina es mínima o inexistente. En un estudio del balance de masas realizado con daptomicina radioactiva, se recuperó en la orina el 78% de la dosis administrada basado en la radioactividad total, y la daptomicina inalterada recuperada en la orina constituía el 52% de la dosis. En torno al 6% de la dosis administrada se excretó en las heces basado en la radioactividad total. La semivida de eliminación plasmática terminal es de unas 7 o 9 horas en los sujetos sanos. La depuración plasmática de la daptomicina oscila entre 7 y 9 ml/h/kg y su depuración renal es de entre 4 y 7 ml/h/kg.

### **Poblaciones especiales**

#### Disfunción renal

Tras la administración de una dosis única de 4 o 6 mg/kg de CUBICIN por infusión intravenosa de 30 minutos a sujetos con grados diversos de disfunción renal, se apreció una menor depuración total de daptomicina y una mayor exposición sistémica (ABC) a dicho fármaco. En los pacientes con  $CL_{CR} < 30$  ml/min o en diálisis (DPAC o hemodiálisis, cuando la daptomicina se administró tras la diálisis), el ABC media fue aproximadamente el doble y el triple, respectivamente, que en los pacientes con función renal normal.

#### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 10 sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y se comparó con la de los voluntarios sanos ( $n = 9$ ) de sexo, edad y peso semejantes. No se detectaron diferencias en la farmacocinética de la daptomicina en los sujetos con disfunción hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### Pacientes pediátricos

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones grampositivas que recibieron una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN. El perfil farmacocinético en los adolescentes de entre 12 y 17 años fue similar al de los adultos sanos. En los dos grupos de menor edad (7-11 años y 2-6 años), la depuración total fue mayor que en los adolescentes, lo cual dio por resultado una exposición (AUC y  $C_{máx}$ ) y una semivida de eliminación menor. Después de administrar una dosis única de 8 o 10 mg/kg a niños de entre 2 y 6 años de edad, la depuración y la semivida de eliminación resultaron similares a las del grupo de idéntica edad que recibió una dosis de 4 mg/kg. En un estudio de administración de dosis únicas a lactantes de entre 3 y 12 meses de vida (4 mg/kg) y de entre 13 y 24 meses de vida (6 mg/kg), la depuración y la semivida de eliminación de la daptomicina fueron similares a las de los niños de entre 2 y 6 años de edad tratados con una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg. Los resultados de estos estudios revelan que en los pacientes pediátricos (menores de 12 años) tratados con estas dosis, las exposiciones son inferiores a las de los adultos que reciben dosis comparables. No se evaluó la eficacia en estos estudios de dosis únicas. [Ver 11 TOXICOLOGÍA ANIMAL].

#### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 12 sujetos sanos de edad avanzada ( $\geq 75$  años) y 11 jóvenes sanos (de entre 18 y 30 años de edad). Tras la administración de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICIN por infusión intravenosa de 30 minutos, la depuración total media de daptomicina en los sujetos ancianos fue casi un 35% menor y el AUC media un 58% mayor que en los sujetos jóvenes sanos. No hubo diferencias en la  $C_{máx}$ . [Ver 11 TOXICOLOGÍA ANIMAL].

#### Género

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

#### Obesidad

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 6 sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal [IMC] de entre 25 y 39,9  $m^2$ ) y en 6 sujetos extremadamente obesos (IMC  $\geq 40$   $kg/m^2$ ). El AUC de los sujetos moderadamente obesos resultó ser un 30% mayor que el de los testigos no obesos y el AUC de los sujetos extremadamente obesos, un 31% superior al de dichos testigos.

### **10.6 Estudios de Interacciones de Fármacos**

Las interacciones de la daptomicina con otros antibacterianos se han investigado en estudios *in vitro*. No se ha observado antagonismo en los estudios con curvas de letalidad. Se han constatado interacciones sinérgicas *in vitro* de la daptomicina con aminoglucósidos, antibióticos betalactámicos y la rifampicina frente a cepas de estafilococos (incluidas algunas cepas resistentes a la meticilina) y enterococos (incluidas algunas cepas resistentes a la vancomicina).

## **11. TOXICOLOGÍA ANIMAL**

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con afectación del músculo esquelético, pero no

del músculo liso ni del cardíaco. Los efectos en los músculos esqueléticos eran principalmente alteraciones microscópicas degenerativas o regenerativas y elevaciones variables de la creatina-quinasa. No se observó fibrosis ni rabdomiólisis. Todos los efectos musculares, incluso las alteraciones microscópicas, revertían por completo en un plazo de 30 días tras el cese de la administración.

Con dosis mayores que las que se asocian a miopatía esquelética se observaron efectos en los nervios periféricos de las ratas y los perros adultos (caracterizados por degeneración axonal, frecuentemente acompañada de alteraciones funcionales). Tanto los efectos microscópicos como los funcionales revertían casi por completo en un plazo de 6 meses tras la administración de la dosis.

En perros jóvenes de 7 semanas de edad, los órganos afectados por la daptomicina fueron los músculos esqueléticos y los nervios, esto es, los mismos órganos que en los perros adultos. La afectación de los nervios de los perros jóvenes ocurría con concentraciones sanguíneas de daptomicina menores que las de los perros adultos tras 28 días de la administración. A diferencia de los perros adultos, los jóvenes también mostraron signos de afectación de los nervios raquídeos y los nervios periféricos tras 28 días de administración. Después de un período de recuperación de 28 días, el examen microscópico reveló la remisión completa de los efectos en el músculo esquelético y el nervio cubital, así como la remisión parcial de los efectos en el nervio ciático y la médula espinal. No se observaron efectos en los nervios de los perros jóvenes tras 14 días de administración.

Se evaluaron los efectos de la daptomicina en perros recién nacidos tras administrarla por vía intravenosa una vez al día durante 28 días, entre los días 4 y 31 de vida, en dosis nominales de 10 [dosis máxima sin efectos adversos observables (NOAEL)], 20, 50 y 50/75 mg/kg/día.

Con dosis de 50 y 75 mg/kg/día, asociadas con una  $C_{m\acute{a}x} \geq 321 \mu\text{g/ml}$  y un  $AUC_{inf} \geq 1470 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , se observaron signos clínicos pronunciados de fasciculaciones, rigidez muscular en las extremidades y alteración del uso de estas. La pérdida de peso y el deterioro somático general observado con las dosis  $\geq 50$  mg/kg/día obligaron a suspender prematuramente la administración el día 19 de vida. Con la dosis de 25 mg/kg/día se registraron una  $C_{m\acute{a}x}$  de 147  $\mu\text{g/ml}$  y un  $AUC_{inf}$  de 717  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  y se observaron signos clínicos leves de fasciculaciones y un caso de rigidez muscular que no tuvieron efectos sobre el peso y se normalizaron durante el período de recuperación de 28 días. Estos datos indican que existe un margen limitado entre las dosis que se asocian con signos clínicos adversos leves y las que se asocian con signos clínicos adversos pronunciados. Ni los tejidos del sistema nervioso central ni el músculo esquelético y los tejidos estudiados presentaron alteraciones histopatológicas relacionadas con la daptomicina con ninguna de las dosis. Los perros que recibieron dosis de 10 mg/kg/día (la NOAEL), asociadas a una  $C_{m\acute{a}x}$  de 62  $\mu\text{g/ml}$  y un  $AUC_{inf}$  de 247  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , no mostraron signos clínicos adversos en estos órganos, en los cuales se manifiesta la toxicidad de la daptomicina.

### 11.1 Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenia a largo plazo en animales. La daptomicina no fue mutágena ni clastógena en una serie de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

### 11.2 Reproducción

Los estudios de reproducción realizados en ratas no revelaron ningún efecto de la daptomicina en la fertilidad o la capacidad reproductiva.

## 12. NOMBRE DEL PRODUCTO

Cubicin.

**13. FÓRMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para reconstitución.

**14. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS****14.1 Composición****Ingrediente Activo**

Daptomicina

**Ingredientes Inactivos (Listado de Excipientes)**

Hidróxido de sodio

**14.2 Condiciones de Almacenamiento****Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar en empaque original refrigerado a temperatura de 2 a 8 °C (36 a 46°F); evitar el frío excesivo.

**14.3 Período de Validez**

Tres años después de la fecha de fabricación. Después de la reconstitución: la estabilidad química y física de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y un máximo de 48 horas si se mantiene refrigerada (2 a 8 °C). La estabilidad química y física de la solución diluida en bolsas de infusión se ha establecido en 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y 48 horas si se mantiene refrigerada. El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituida en solución vial y diluida en bolsas para infusión) no debe exceder de 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) o 48 horas entre 2 y 8 °C.

**14.4 Disponibilidad (Naturaleza y contenido del envase)**

Vial de una sola dosis de 10 ml, que contiene una torta liofilizada color amarillo a ligeramente marrón a la luz.

**Presentaciones Comerciales Disponibles**

CUBICIN se presenta en viales de un sólo uso que contienen 500 mg o 350 mg de daptomicina como un polvo estéril, liofilizado.

**15. INFORMACIÓN LOCAL**

Cubicin 350 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Infusión Intravenosa E.F. 37.634/15

Cubicin 500 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Infusión Intravenosa E.F. 37.633/15

