INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
09 AGO 2016
Nº Ref.: MT723093/15
Nº Registro: F-16796/13
Firma Profesional:

~~FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL~~

CUBICIN®

(Daptomicina)

Liofilizado para solución para perfusión 350 y 500 mg

Cubicin®

Antibacteriano para uso sistémico.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

~~Polvo para solución para perfusión.~~

~~Vial de 10 ml para uso único que contiene un polvo o pastilla de liofilizado de color entre amarillo claro y castaño claro.~~

~~Cubicin es un producto estéril acondicionado en un vial para uso único.~~

De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario

Sustancia activa

Cubicin contiene daptomicina, un antibacteriano perteneciente a la clase de los lipopéptidos cíclicos.

Un vial de 350 mg de Cubicin contiene 350 mg de daptomicina.

Un vial de 500 mg de Cubicin contiene 500 mg de daptomicina.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipiente

~~Hidróxido de sodio.~~De acuerdo a última fórmula aprobada en el registro sanitario

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INDICACIONES

Cubicin está indicado para el tratamiento de las infecciones siguientes:

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

Pacientes adultos y pediátricos (entre 1 y 17 años de edad): Infecciones complicadas de la piel y partes blandas. Cubicin es activo solamente contra cepas sensibles de las siguientes bacterias~~nas~~ gram positivas: Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactíae subsp. Equísimilis 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.

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia)

Pacientes adultos con infecciones sanguíneas (bacteriemia) por Staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Todavía no se ha comprobado la eficacia de Cubicin en pacientes con endocarditis izquierda por Staphylococcus aureus.

Se tomarán en consideración las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antibacterianos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Tanto la posología como la administración se refieren a los adultos, los adolescentes y los niños (de 1 año en adelante) con infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas, y solo a los adultos con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia).

Posología en el adulto (18 años en adelante)

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%, ya sea como inyección durante 2 minutos o 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-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La posología en la población pediátrica se indica en el apartado POBLACIONES ESPECIALES.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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%, ya sea como inyección durante 2 minutos o 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-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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 <30 ml/min, como son los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg (infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas) 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.

No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina ≥30 ml/min.

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la creatina-cinasa más de una vez por semana.

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).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario proceder al reajuste de la dosis de Cubicin en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥30 ml/min.

Pacientes pediátricos

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

Pacientes pediátricos (de entre 1 y 17 años)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cubicin se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9%, como infusión de 30 minutos o de 60 minutos de duración, una vez cada 24 horas hasta un máximo de 14 días. Cubicin no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-cinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En la tabla 4-1 se muestran las pautas posológicas recomendadas según la edad de los pacientes pediátricos aquejados de infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas:

Tabla ¡Error! No hay texto con el estilo especificado en el documento.-11 Niños y adolescentes (de entre 1 y 17 años)

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	

No se debe administrar Cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia) y otras infecciones

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Cubicin en niños y adolescentes (<18 años) con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia) u otras infecciones.

Genero

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

Obesidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Modo de administración

En el adulto, Cubicin se administra por vía intravenosa (i.v.), ya sea como inyección durante 2 minutos o como infusión durante 30 minutos.

En los pacientes pediátricos, Cubicin se administra como infusión intravenosa (i.v.) durante 30 o 60 minutos, según la edad del paciente (véase PACIENTES PEDIÁTRICOS).

Las instrucciones de uso y de manipulación de Cubicin se detallan en el apartado INFORMACIÓN FARMACÉUTICA.

CONTRAINDICACIONES

Cubicin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a la daptomicina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

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

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 (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con Cubicin (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.
- Determinar la concentración de creatina-cinasa 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa 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-cinasa 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-cinasa, superiores a 2000 U/l (≥10 × 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.

Neuropatía periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

No se debe administrar Cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los casos notificados asociados a Cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. 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 corticoesteroideo. 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 que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de Cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la 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 de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También 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.

Microrganismos no sensibles

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Pacientes pediátricos

No se debe administrar Cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Interferencia de pruebas serológicas

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

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 (véase el apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

En los ensayos clínicos de Cubicin, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): ≥1/10 (≥10%); frecuente: ≥1/100 y <1/10 (≥1% y <10%); infrecuente: ≥1/1000 y <1/100 (≥0,1% y <1%); rara: ≥1/10 000 y <1/1000 (≥0,01% y <0,1%); muy rara: <1/10 000 (<0,01%).

Tabla 21 Frecuencias de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Micosis, infección de las vías urinarias, candidiasis	Frecuente
Fungemia	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Eosinofilia, trombocitosis	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Falta de apetito, hiperglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad, insomnio	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos, cefalea	Frecuente
Parestesia, disgeusia, temblor	Infrecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Infrecuente
Trastornos cardíacos	
Arritmia supraventricular	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión, hipotensión	Frecuente
Crisis vasomotoras	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, meteorismo y distensión	Frecuente
Dispepsia	Infrecuente
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Exantema, prurito	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Urticaria	Infrecuente
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Dolor en las extremidades	Frecuente
Artralgia, mialgia, debilidad muscular	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios	
Disfunción renal (incl. insuficiencia renal y fracaso renal)	Infrecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Vaginitis	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Reacción en el lugar de la infusión, pirexia, astenia	Frecuente
Cansancio, escalofríos	Infrecuente
Pruebas complementarias	
Aumento de la creatina-cinasa en sangre, resultados anormales en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la alanina-aminotransferasa, la aspartato-aminotransferasa o la fosfatasa alcalina)	Frecuente
Aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento del índice internacional normalizado (IIN)	Infrecuente
Prolongación del tiempo de protrombina (TP)	Raro

Reacciones adversas registradas desde la comercialización del producto

Durante la comercialización de Cubicin se han comunicado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 2).

Tabla 2 Reacciones adversas registradas desde la comercialización del producto

Infecciones e infestaciones
Diarrea asociada a *Clostridium difficile**.
Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones de hipersensibilidad*, por ejemplo: anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas generales (DRESS) y eosinofilia pulmonar.
Trastornos del sistema nervioso
Neuropatía periférica*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Neumonía eosinofílica*, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Exantema vesiculoampolloso, con o sin afectación de la mucosa
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo
Rabdomiólisis*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pruebas complementarias
Aumento de la mioglobina

**Véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*

INTERACCIONES

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.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Pruebas analíticas o farmacológicas

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 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

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 de 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.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Se tienen escasos antecedentes de coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y Cubicin; por lo tanto, habrá que considerar la interrupción temporal del uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los pacientes que reciban Cubicin.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Interacciones que hay que tomar en consideración

Cubicin ha sido objeto de estudios de interacción con el aztreonam, la tobramicina, la warfarina, la simvastatina y el 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.

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 significación 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.

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.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

Cubicin sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

Los estudios de desarrollo embriofetal y teratológicos realizados en ratas y conejos no han revelado signos de daño fetal a causa de la daptomicina (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

Se han detectado concentraciones ínfimas de daptomicina en la leche materna (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se debe pedir a las mujeres que no amamanten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin.

Fecundidad

Se dispone de escasa información acerca de los efectos de Cubicin sobre la fecundidad humana. No se ha constatado un menoscabo de la fecundidad en los estudios realizados en ratas machos y hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

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).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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 grampositivas. El espectro de actividad *in vitro* de la daptomicina engloba a la mayoría de las bacterias patógenas grampositivas clínicamente importantes. La daptomicina mantiene su potencia contra las bacterias grampositivas con resistencia a otros antimicrobianos, como pueden ser las cepas resistentes a la meticilina, la vancomicina y el linezolid.

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).

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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*.

Farmacocinética

Distribución

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 hística en ratas indican que la daptomicina apenas atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria tras la administración de dosis únicas o repetidas.

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 (depuración de creatinina <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.

Biotransformación

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 ^{14}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 de metabolismo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Eliminación

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal. La secreción tubular activa de la daptomicina es mínima o inexistente. La vida media 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.

En un estudio del balance de masas realizado con daptomicina radioactiva, se recuperó en la orina el 78% de la dosis administrada (cálculo 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 (cálculo basado en la radioactividad total).

Linealidad o no linealidad

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la daptomicina se evaluó en 12 sujetos sanos de edad avanzada (≥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 $C_{máx}$.

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 vida media de eliminación menores. 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 vida media 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 vida media de eliminación de la daptomicina fueron similares a las de los niños de entre 2 y 6 años de edad tratados con una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 tratados con dosis comparables. No se evaluó la eficacia en estos estudios de dosis únicas.

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 (AUC) a dicho fármaco. En los pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min o en diálisis (diálisis peritoneal ambulatoria continua o hemodiálisis, cuando la daptomicina se administró tras la diálisis), el AUC media fue aproximadamente el doble y el triple, respectivamente, que en los pacientes con función renal normal.

Disfunción 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).

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.

Genero

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la daptomicina entre varones y mujeres.

Madres lactantes

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.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

variables de la creatina-cinasa. 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 $C_{máx}$ ≥321 µg/ml y un AUC_{∞} ≥1470 µg•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 observados con las dosis ≥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 $C_{máx}$ de 147 µg/ml y un AUC_{∞} de 717 µg•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 periodo 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 $C_{máx}$ de 62 µg/ml y un AUC_{∞} de 247 µg•h/ml, no mostraron signos clínicos adversos en estos órganos, en los cuales se manifiesta la toxicidad de la daptomicina.

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*.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y los estudios teratológicos que se llevaron a cabo en ratas y conejos no evidenciaron efectos sobre la fecundidad o la capacidad de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

reproducción, ni signos de daño fetal. No obstante, la daptomicina puede atravesar la placenta de las ratas grávidas.

No se ha estudiado la excreción de la daptomicina en la leche de los animales lactantes.

Los estudios de desarrollo embriofetal y teratológicos realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/kg (2 y 4 veces mayores que la dosis humana de 6 mg/kg, respectivamente, en función de la superficie corporal) no revelaron indicios de daño fetal atribuibles a la daptomicina. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas.

Datos farmacéuticos

Incompatibilidades

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

Aparte de los nueve fármacos mencionados en el apartado SOLUCIONES INTRAVENOSAS Y OTROS MEDICAMENTOS COMPATIBLES y dado que se dispone de escasa información en materia de compatibilidad, no se deben añadir aditivos u otros medicamentos a las bolsas de infusión o los viales de uso único de Cubicin, ni tampoco se deben infundir simultáneamente aditivos u otros medicamentos con Cubicin a través de la misma vía intravenosa. En el caso de que se utilice la misma vía intravenosa para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, se deberá purgar dicha vía con una solución intravenosa compatible, antes y después de la infusión con Cubicin.

Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles

Cubicin es compatible con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y la solución de lactato sódico compuesta de Ringer (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.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Conserve los envases originales a baja temperatura (entre 2 y 8 °C); evite el calor excesivo.

Cubicin no debe utilizarse tras la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Cubicin debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Información para el profesional sanitario

Importante: Antes de prescribir este medicamento, lea toda la información relativa a su prescripción.

Cómo preparar Cubicin

Cubicin se suministra en viales para uso único que contienen 350 o 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. Este producto no contiene conservantes ni bacteriostáticos. La preparación de la solución intravenosa final debe realizarse con una técnica aséptica.

El contenido de un vial de Cubicin se reconstituye, con una técnica aséptica, hasta 50 mg/ml, de la manera siguiente:

Cubicin administrado como infusión intravenosa durante 30 o 60 minutos

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, NO agite ni sacuda 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% (7 ml para el vial de 350 mg y 10 ml para el vial de 500 mg) a través del centro del tabique de goma, utilizando para ello una aguja de trasvase estéril de diámetro 21 G o menor o un dispositivo de trasvase sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
4. Gire suavemente el vial hasta humedecer todo el polvo de Cubicin.
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 por ml) del vial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

8. La solución reconstituida de Cubicin debe diluirse adicionalmente, usando una técnica aséptica, con cloruro de sodio al 0,9% (el volumen típico es de 50 ml en los pacientes adultos y de 25 ml en los pacientes pediátricos).

Antes de la administración, los medicamentos para uso parenteral deben examinarse visualmente para asegurarse de que no contienen partículas.

Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos (solo adultos)

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, NO agite ni sacuda 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% (7 ml para el vial de 350 mg y 10 ml para el vial de 500 mg) a través del centro del tabique de goma, utilizando para ello una aguja de trasvase estéril de diámetro 21 G o menor o un dispositivo de trasvase sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
4. Gire suavemente el vial hasta humedecer todo el polvo de Cubicin.
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 por ml) del vial.

Antes de la administración, los medicamentos para uso parenteral deben examinarse visualmente para asegurarse de que no contienen partículas.

Información adicional

Por motivos microbiológicos, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo de conservación del producto en uso es responsabilidad del usuario y normalmente no debería superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución o la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Los viales de daptomicina son para uso único solamente. Debe desecharse cualquier porción de producto no utilizada que quede en el vial.

FOLLETO
AL PROF

En caso de requerir información adicional sobre este medicamento, contacte a su médico, farmacéutico o al Departamento Médico de Novartis Chile S.A., al fono 23500200.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: julio de 2015

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL