

I. Denominación distintiva

CUBICINE®

II. Denominación genérica

Daptomicina

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:

Solución

Formulación:

El frasco ampola con polvo liofilizado para reconstitución contiene:

Daptomicina	500 mg
Excipientes	cs

IV. Indicaciones Terapéuticas

CUBICINE está indicado para el tratamiento de las siguientes patologías:

Infecciones de piel y tejidos blandos

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI, por las siglas en inglés para *complicated skin and soft-tissue infections*) causadas por cepas Gram positivas susceptibles.

CUBICINE es activo solamente contra las bacterias Gram-positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias Gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, CUBICINE debe administrarse concomitantemente con uno o varios agentes antibacterianos apropiados.

Infecciones sanguíneas (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*

CUBICINE es activo contra las infecciones sanguíneas (bacteriemia) causadas por *Staphylococcus aureus* incluidos aquellos pacientes con endocarditis derecha (RIE, por las siglas en inglés para *right-sided infective endocarditis*).

CUBICINE es activo solamente contra las bacterias Gram-positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias Gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, CUBICINE debe administrarse concomitantemente con uno o varios antibacterianos adecuados.

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

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Farmacocinética

Características generales

La farmacocinética de daptomicina generalmente es lineal e independiente del tiempo cuando se administra CUBICINE por infusión intravenosa (IV) durante un periodo de 30 minutos en dosis de 4 a 12 mg/kg una vez al día durante 14 días. Con la tercera dosis diaria se alcanzan las concentraciones en estado estacionario del fármaco.

Información para Prescribir Amplia

Distribución

Daptomicina se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas humanas (intervalo medio de unión entre 90% y 93%) independientemente de la concentración, y en los sujetos que padecen una considerable insuficiencia renal (depuración de creatinina [CL_{CR} , por las siglas en inglés para *creatinine clearance*] <30 mL/min. o en diálisis), el fármaco tiende a unirse en un porcentaje ligeramente menor a dichas proteínas séricas (rango medio de unión entre 84% y 88%). La unión de daptomicina a las proteínas es similar en sujetos con daño hepático de leve a moderado (Clase B en la escala Child-Pugh) que en adultos sanos.

En los adultos sanos, el volumen de distribución de daptomicina en estado estacionario fue de aproximadamente 0.1 L/kg y fue independiente de la dosis. Los estudios de distribución tisular en ratas mostraron que, tras dosis únicas y múltiples, la daptomicina penetra mínimamente la barrera hematoencefálica y placentaria.

Metabolismo

En estudios *in vitro* daptomicina no se metaboliza en los microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la daptomicina no inhibe ni induce la actividad de las isoformas del citocromo humano P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es poco probable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los fármacos metabolizados por sistema del citocromo P450.

Después de la infusión de ^{14}C -daptomicina en adultos sanos, la radiactividad plasmática fue equivalente a la concentración determinada mediante un ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina según lo determinado por una diferencia entre las concentraciones microbiológicamente activas y las totales radioactivas. En un estudio separado, se observaron pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en la orina. El sitio del metabolismo no ha sido identificado.

Eliminación

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

En un estudio de balance de masas usando daptomicina radiomarcada, el 78% de la dosis administrada se recuperó en la orina en función de la radioactividad total; mientras que, la recuperación urinaria de daptomicina inalterada fue aproximadamente igual al 52% de la dosis. Con base en la radioactividad total, cerca del 6% de la dosis radioactiva administrada se excretó en las heces. La depuración plasmática de la daptomicina es aproximadamente entre 7 y 9 mL/h/kg y la depuración renal es de 4 a 7 mL/h/kg.

Linealidad o no linealidad

Ver la descripción general en *Farmacocinética*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Después de la administración de una dosis única de 4 mg/kg o 6 mg/kg de CUBICINE por infusión intravenosa durante un periodo 30 minutos a individuos afectados por diversos grados de insuficiencia renal, la depuración total de daptomicina era menor y la exposición sistémica (AUC, por las siglas en inglés para *area under the curve*) fue mayor que en los sujetos con función renal normal. En pacientes con CL_{CR} <30 mL/min. y en pacientes en diálisis (diálisis peritoneal continua ambulatoria [CAPD, por las siglas en inglés para *continuous ambulatory peritoneal dialysis*] y hemodiálisis realizada post-diálisis), la exposición promedio (AUC) fue aproximadamente 2 y 3 veces mayor respectivamente, que en los sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de daptomicina fue evaluada en 10 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala de Child-Pugh) y comparada con la de sujetos sanos (n=9) de peso, edad y género semejantes. La farmacocinética de la daptomicina no se alteró en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Información para Prescribir Amplia

Niños y adolescentes (< 18 años)

La farmacocinética de la daptomicina después de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICINE fue evaluada en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones de bacterias Gram-positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años fue similar al que presentaron sujetos adultos sanos, aunque la exposición fue inferior. En los dos grupos de edad más jóvenes (de 7 a 11 años y de 2 a 6 años) la depuración total fue mayor comparada con el perfil en adolescentes, resultando en una exposición inferior (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) y vida media de eliminación inferior. La eficacia no fue evaluada en este estudio.

Pacientes Geriátricos

La farmacocinética de daptomicina fue evaluada en 12 adultos de edad avanzada sanos (≥ 75 años) y en 11 controles jóvenes sanos (18 a 30 años de edad). Tras la administración de una dosis única de 4 mg/kg de CUBICINE por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos, en los pacientes geriátricos la depuración total media de daptomicina fue aproximadamente un 35% menor y la media AUC aumentó aproximadamente 58% en comparación con los sujetos jóvenes. No se encontraron diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$.

Género

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

Obesidad

La farmacocinética de la daptomicina fue evaluada en 6 sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal [IMC o BMI por las siglas en inglés para *body mass index*] de entre 25 kg/m² y 39.9 kg/m²) y en 6 sujetos extremadamente obesos (BMI ≥ 40 kg/m²). El AUC se incrementó aproximadamente 30% en los sujetos moderadamente obesos y el 31% en los sujetos extremadamente obesos, comparado con los individuos sin obesidad. Incluso con estas diferencias, no se requiere ajustar la dosis.

Propiedades Farmacodinámicas

Clase terapéutica: Agente antibacteriano para uso sistémico, otros agentes antibacterianos.

Código ATC: J01XX09

Microbiología

La daptomicina pertenece a la clase de lipopéptidos cíclicos de antibacterianos. La 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 la daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patógenas Gram-positivas clínicamente relevantes. La daptomicina conserva su potencia contra las bacterias Gram-positivas que son resistentes a otros antibacterianos, incluidos los aislados resistentes a la metilina, la vancomicina y el linezolid.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de la daptomicina es distinto al de cualquier otro agente antibacteriano. La daptomicina se une a la membrana de las células bacterianas y produce una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida del potencial de membrana causa la inhibición del ADN y ARN. Esto último produce la muerte bacteriana con lisis celular sustancial.

Mecanismo de Resistencia

No se ha comprendido por completo los mecanismos de resistencia a la daptomicina. No se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a la daptomicina.

No hay resistencia cruzada debida a mecanismos de resistencia que son específicos para otra clase de antibacterianos.

Se ha observado disminución de la susceptibilidad tanto en cepas aisladas de *S. aureus* como en cepas enterocócicas después del tratamiento con CUBICINE.

Farmacodinamia

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

En modelos *in vitro* y en modelos animales *in vivo*, la daptomicina presenta una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración frente a bacterias Gram-positivas sensibles.

Estudios de Interacciones Medicamentosas

En estudios *in vitro* se ha investigado la interacción de la daptomicina con otros antibacterianos. No se observó antagonismo según lo determinado en estudios de curvas de letalidad. Se han observado interacciones sinérgicas *in vitro* con aminoglucósidos, β -lactámicos y rifampicina contra algunos estafilococos aislados (incluyendo algunas cepas aisladas resistentes a la metilicina) y enterococos (incluyendo cepas aisladas resistentes a vancomicina).

VI. Contraindicaciones

CUBICINE está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la daptomicina y a los componentes de la fórmula.

VII. Precauciones Generales

Reacciones de Hipersensibilidad/Anafilaxia

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia con el uso de agentes antibacterianos incluyendo CUBICINE (ver *Reacciones Secundarias y Adversas*). Si ocurre alguna reacción alérgica a CUBICINE, se debe discontinuar su uso y proporcionar tratamiento apropiado.

Neumonía

CUBICINE no debe ser usado para el tratamiento de neumonía. En estudios clínicos se demostró que CUBICINE no es efectivo en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, debido a su unión con el factor surfactante pulmonar y su consecuente inactivación.

Efectos Musculoesqueléticos

Los niveles plasmáticos de creatinfosfocinasa (CPK), dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis se han reportado durante el tratamiento con CUBICINE.

Es recomendable que:

- En los pacientes que reciben CUBICINE se monitoree el desarrollo de dolor muscular o debilidad, especialmente en las extremidades distales.
- En pacientes que reciben CUBICINE, se deben medir los niveles de CPK al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos cada semana), y más frecuentemente en pacientes que recibieron recientemente o que están recibiendo tratamiento concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes que desarrollan un incremento en los niveles de CPK mientras reciben CUBICINE deben ser monitoreados más de una vez a la semana.
- Se debe suspender la administración de CUBICINE en pacientes con signos y síntomas inexplicables de miopatía acompañados con elevaciones de los niveles de CPK mayores a 1,000 U/L (aproximadamente 5 veces por encima del límite superior del intervalo normal [ULN, por las siglas en inglés para *upper limit of normal*]) y en pacientes reportados como asintomáticos con elevación de los niveles de CPK mayores de 2,000 U/L ($\geq 10 \times$ ULN).
- En pacientes que reciben CUBICINE se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente los agentes relacionados con la rabdomiólisis como los inhibidores de la reductasa HMG-CoA.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal, se debe monitorear la función renal y los niveles de CPK más de una vez a la semana.

Neuropatía Periférica

Los médicos deben estar alerta a signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben CUBICINE (ver *Reacciones Secundarias y Adversas*).

Neumonía Eosinofílica

Se han reportado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que han recibido CUBICINE. En los casos reportados asociados con CUBICINE, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizada. Por lo general los pacientes desarrollan la neumonía eosinofílica de 2 y 4 semanas después del inicio de CUBICINE y mejoraron cuando se suspendió CUBICINE y se inició tratamiento con esteroides. Se ha reportado recurrencias de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición a CUBICINE. Los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas durante el tratamiento con CUBICINE deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de descartar otras causas (por ejemplo: bacteriosis, micosis, parasitosis, medicación concomitante) y debe suspenderse la administración de CUBICINE inmediatamente. Se recomienda un tratamiento con esteroides sistémicos.

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por las siglas en inglés para *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

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

Nefritis tubulointersticial (TIN, por las siglas en inglés para *Tubulointerstitial Nephritis*)

Se ha reportado TIN en la experiencia posterior a la comercialización con la daptomicina. Los pacientes que desarrollen una insuficiencia renal nueva o que empeore mientras reciben CUBICINE deben someterse a una evaluación médica. Si se sospecha de TIN, CUBICINE debe suspenderse de inmediato e instituirse el tratamiento adecuado.

Diarrea Asociada a *Clostridioides difficile*

Se han tenido reportes de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD, por las siglas en inglés para *Clostridioides difficile-associated diarrhea*) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo CUBICINE. Si se sospecha o se confirma la CDAD, puede requerirse discontinuar CUBICINE y se debe administrar el tratamiento adecuado de acuerdo con las directrices clínicas.

Bacteriemia/Endocarditis Persistente o Reincidente por *S. aureus*

En pacientes con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, persistente o reincidente, o con pobre respuesta clínica deben tomarse hemocultivos repetidos. Si los hemocultivos son positivos a *S. aureus*, se deben realizar pruebas de susceptibilidad de concentración mínima inhibitoria (CIM, por las siglas en inglés para *minimum inhibitory concentration*) utilizando procedimientos estandarizados y debe realizarse en el paciente una evaluación del diagnóstico para descartar focos de infección aislados. Pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamientos, remoción de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo de válvulas) y/o puede requerirse un cambio en el régimen antibacteriano.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT, por las siglas en inglés para *prothrombin time*) y elevación del índice internacional normalizado (INR, por las siglas en inglés para *international normalized ratio*) cuando se utilizan determinados agentes recombinantes de tromboplastina en las pruebas (ver *Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio*).

Microorganismos No Susceptibles

El uso de antibacterianos puede favorecer la proliferación de microorganismos que no son susceptibles. Debe tomarse medidas apropiadas en caso de que ocurra una sobreinfección durante el tratamiento.

Información para Prescribir Amplia

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay ninguna recomendación en especial.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

Resumen del Riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de CUBICINE en mujeres embarazadas. Los estudios de teratología y desarrollo embrio/fetal realizados en ratas y conejos en dosis de hasta 75 mg/kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6 mg/kg, respectivamente, con base al área de superficie corporal) no revelaron evidencia de daño fetal debido a la daptomicina. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, CUBICINE debe administrarse durante el embarazo solamente cuando el beneficio esperado justifique el riesgo.

Lactancia

No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes. En un solo caso de estudio humano, se administró CUBICINE diariamente durante 28 días en dosis de 500 mg/día a una madre en periodo de lactación y las muestras de la leche materna del paciente fueron colectadas durante un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta de daptomicina en la leche fue de 0.045 µg/mL, la cual es una concentración baja. Hasta que se tenga más experiencia, se debe instruir a las mujeres en periodo de lactación que eviten amamantar mientras reciban CUBICINE.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Experiencia en estudios clínicos

Durante los estudios clínicos con CUBICINE, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento. Las reacciones adversas se han ordenado por la clasificación órgano-sistema, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas están reportadas en la siguiente tabla como se menciona a continuación: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$); poco comunes ($\geq 1/1,000$); raros ($\geq 1/10,000$); muy raros ($< 1/10,000$).

Sistema de clasificación de Órganos /Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Comunes	Infecciones en vías urinarias, infecciones micóticas, infección por <i>Candida</i>
Poco comunes	Fungemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Comunes	Anemia
Poco comunes	Trombocitosis, eosinofilia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco comunes	Hiperglucemia, desequilibrio electrolítico, disminución del apetito,
Trastornos psiquiátricos	
Comunes	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Comunes	Mareos, cefalea
Poco comunes	Parestesia, temblores, trastornos del gusto, irritación ocular

Información para Prescribir Amplia

Sistema de clasificación de Órganos /Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del oído y del laberinto Poco comunes	Vértigo
Trastornos cardíacos Poco comunes	Arritmia supraventricular
Trastornos vasculares Comunes Poco comunes	Hipertensión, hipotensión Crisis vasomotoras (sofocos)
Trastornos gastrointestinales Comunes Poco comunes	Dolor gastrointestinal y abdominal, diarrea, vómitos, flatulencias, hinchazón y distensión, estreñimiento, náuseas Dispepsia
Trastornos hepatobiliares Raros	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes Poco comunes	Prurito, erupción cutánea Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Comunes Poco comunes	Dolor en las extremidades Debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios Poco comunes	Deterioro renal, incluyendo daño renal e insuficiente renal.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Poco comunes	Vaginitis
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración Comunes Poco comunes	Astenia, fiebre (pirexia), reacciones en el sitio de la infusión, Escalofríos, fatiga
Pruebas complementarias Comunes Poco comunes Raros	Desequilibrio electrolítico, niveles séricos elevados de CPK, anomalías en los niveles de las enzimas hepáticas (niveles plasmáticos elevados de AST, ALT y ALP) Niveles séricos elevados de lactato-deshidrogenasa (LDH) y creatinina, aumento del INR Tiempo de protrombina (PT) prolongado

Información para Prescribir Amplia

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas, no mencionadas en el apartado anterior, han sido reportadas durante la experiencia posterior a la comercialización global:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario.

Reacciones de hipersensibilidad* que incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, angioedema, y eosinofilia pulmonar

Infecciones e Infestaciones.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile**

Pruebas Complementarias.

Incremento de la mioglobina, disminución de la cuenta de plaquetas

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos.

Rabdomiólisis*

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 del tejido subcutáneo

Exantema vesículo-ampoloso con o sin afectación de la membrana de la mucosa (Síndrome de Stevens-Johnson [SJS, por las siglas en inglés para *Stevens-Johnson syndrome*] o necrólisis epidérmica tóxica [TEN, por las siglas en inglés para *toxic epidermal necrolysis*]), Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Pustulosis exantematosa aguda generalizada

*ver sección de *Precauciones Generales*.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

La daptomicina no es metabolizada, o muy poco, a través del sistema del citocromo P450 (CYP450). Por consiguiente, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450.

CUBICINE fue objeto de estudios de interacción farmacológica con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid en humanos. La daptomicina no tuvo efecto en la farmacocinética de warfarina o probenecid, ni estos fármacos tuvieron efecto en la farmacocinética de la daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no fue afectada significativamente por aztreonam.

Se tiene experiencia limitada en la administración concomitante de CUBICINE con warfarina. No se han llevado a cabo estudios de CUBICINE con otros anticoagulantes distintos a warfarina. Se debe monitorear la actividad anticoagulante de los pacientes que reciben CUBICINE y warfarina durante los primeros días después de haber iniciado el tratamiento con CUBICINE.

Información para Prescribir Amplia

Se tiene experiencia limitada en pacientes sobre la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa y CUBICINE; por lo tanto, se debe considerar la interrupción temporal del uso de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa en los pacientes que reciben CUBICINE.

Aunque durante la administración concomitante de daptomicina y tobramicina con una dosis de 2 mg/Kg de CUBICINE en infusión IV durante un periodo 30 minutos, se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina, éstos no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina cuando se administra una dosis clínica aprobada de CUBICINE. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente CUBICINE con tobramicina.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina pueden causar una significativa falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT), dependiente de la concentración de daptomicina, y elevación del índice internacional normalizado (INR), cuando se utilizan ciertos reactivos recombinantes de la tromboplastina para su valoración. Se puede minimizar la posibilidad de obtener resultados erróneos de elevaciones del PT/INR, debidos a interacciones con reactivos recombinantes de la tromboplastina, mediante la obtención de muestras para el análisis del TP o INR cerca del tiempo en que se detectan las concentraciones plasmáticas valle de daptomicina. Sin embargo, puede todavía haber un nivel suficiente de daptomicina en el tiempo de concentración valle como para causar esta interacción.

En caso de presentarse un aumento anormal en PT/INR en pacientes que iniciaron el tratamiento con CUBICINE se recomienda lo siguiente:

1. Repetir la evaluación de PT/INR haciendo la solicitud de que la muestra se tome justo antes de la siguiente dosis de CUBICINE (p.ej., en el momento de la concentración valle). Si el valor del PT/INR obtenido en el momento de concentración valle sigue estando sustancialmente más elevado de lo esperado, se recomienda evaluar el PT/INR por un método alternativo.
2. Evaluar otras causas del aumento anormal del PT/INR.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con efectos en el músculo esquelético. Sin embargo, no hubo cambios en el músculo liso ni el cardíaco. Los efectos en el músculo esquelético se caracterizaron por alteraciones degenerativas o regenerativas microscópicas y niveles elevados variables de la CPK. No se observaron ni fibrosis ni rabdomiólisis. Todos los efectos en los músculos, incluidas las alteraciones microscópicas, revertían por completo en un plazo de 30 días tras el cese de la administración.

En ratas y perros adultos, se observaron efectos en los nervios periféricos (caracterizado por una degeneración axonal, acompañada a menudo de alteraciones funcionales) con dosis altas de daptomicina que las que se asocian con miopatía esquelética. Los efectos microscópicos y funcionales revertían por completo en un plazo de 6 meses tras la administración de la dosis.

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

No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo en animales. La daptomicina no fue mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

Información para Prescribir Amplia

Los estudios de reproducción realizados en ratas no revelaron ningún efecto de la daptomicina sobre la fertilidad ni la función reproductiva y no hay evidencia de daño al feto., sin embargo, la daptomicina puede atravesar la placenta en ratas preñadas.

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

XIII. Dosis y Vía de Administración

CUBICINE se administra por vía intravenosa (IV).

CUBICINE es un producto estéril contenido en un frasco ampola de dosis única.

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

La dosis de CUBICINE es de 4 mg/kg administrado por vía intravenosa en una solución de cloruro de sodio inyectable al 0.9% administrados una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días o hasta que la infección se resuelva, administrado ya sea por inyección durante un periodo de dos minutos o por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

No administre CUBICINE más de una vez al día y mida los niveles de creatinfosfocinasa (CPK) al inicio del tratamiento y en intervalos regulares (al menos semanalmente). (ver abajo *Preparación de CUBICINE para su Administración.*)

Infecciones sanguíneas (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*

La dosis de CUBICINE es de 6 mg/kg administrado por vía intravenosa en una solución de cloruro de sodio inyectable al 0.9% administrados una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas, administrado ya sea por inyección en un periodo de dos minutos o por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos. La duración del tratamiento se basa según el diagnóstico que establezca el médico.

No administre CUBICINE más de una vez al día y mida los niveles de creatinfosfocinasa (CPK) al inicio del tratamiento y en intervalos regulares (al menos semanalmente) (ver abajo *Preparación de CUBICINE para su Administración.*)

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

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CUBICINE en los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

En los pacientes geriátricos se debe utilizar la dosis recomendada, no es necesario ajustar la dosis de CUBICINE para los pacientes geriátricos con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

Insuficiencia Renal

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal, por lo tanto, se recomienda un ajuste en el intervalo de dosificación de CUBICINE en pacientes con depuración de creatinina (CL_{CR}) < 30 mL/min., incluyendo los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD).

El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es de 4 mg/kg (cSSTI) o 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Alternativamente, los pacientes en hemodiálisis se pueden dosificar tres veces. Cuando sea posible, administrar CUBICINE tras la realización de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

No se requiere ajustar el intervalo de dosificación para los pacientes con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal, se debe monitorear la función renal y la CPK más de una vez por semana.

Insuficiencia Hepática

No se justifica ajustes de la dosis cuando se administra CUBICINE a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Información para Prescribir Amplia

Género

No se justifica ningún ajuste de dosis según el género, cuando se administra CUBICINE.

Obesidad

No se debe de ajustar la dosis de CUBICINE en pacientes obesos.

ADMINISTRACIÓN E INSTRUCCIONES DE USO

CUBICINE se administra por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

CUBICINE se administra por inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos.

Preparación de CUBICINE para su administración

CUBICINE se suministra en frasco ampula de dosis única, cada uno contiene 500 mg de daptomicina como polvo liofilizado, estéril. El contenido de un frasco ampula de CUBICINE se reconstituye, utilizando una técnica aséptica, a una concentración de 50 mg/mL de la siguiente manera:

Nota: para minimizar la formación de espuma, EVITAR agitar vigorosamente el frasco ampula durante o después de la reconstitución.

1. Retirar la tapa a presión (*flip-off*) de polipropileno del frasco ampula de CUBICINE para exponer la porción 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 limpiar, no tocar el tapón de goma o no dejar que toque ninguna otra superficie.
3. Transferir lentamente el volumen apropiado de cloruro de sodio inyectable al 0.9% (10 mL para un frasco ampula de 500 mg) a través del centro del tapón de goma en el frasco ampula de CUBICINE. Se recomienda que se utilice una aguja de transferencia estéril biselada de calibre 21 o de menor diámetro, o un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco ampula.
4. Asegurarse de que todo el polvo de CUBICINE se humedezca rotando con cuidado el frasco ampula.
5. Dejar que el producto húmedo se asiente sin interferencia durante 10 minutos.
6. Rotar con cuidado o girar el contenido del frasco ampula por unos cuantos minutos, según sea necesario, para obtener una solución completamente reconstituída.
7. Retirar lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/mL) del frasco ampula utilizando una aguja estéril biselada de calibre 21 o menor en diámetro.

Inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos

- Para inyección IV durante un periodo de 2 minutos, CUBICINE reconstituido se administra a una concentración de 50 mg/mL.

Infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos

- Para infusión IV durante un periodo de 30 minutos, CUBICINE reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye una vez más, utilizando una técnica aséptica, con cloruro de sodio inyectable al 0.9%.

Inspeccionar los medicamentos parenterales visualmente en busca de partículas antes de su administración.

No hay ningún conservador o agente bacteriostático presentes en este producto. Se debe emplear una técnica aséptica en la preparación de la solución IV final. Estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituída es química y físicamente estable en el frasco ampula durante 12 horas a no más de 25°C y hasta 48 horas si se almacena bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C.

La solución diluida es química y físicamente estable en la bolsa de infusión durante 12 horas a no más de 25°C y 48 horas si se almacena bajo refrigeración. El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituída en el frasco ampula y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder 12 horas a no más de 25°C o 48 horas bajo refrigeración.

Información para Prescribir Amplia

Incompatibilidades

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

No utilizar CUBICINE junto con bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® (Cardinal Health, Inc.). En los estudios de estabilidad de las soluciones de CUBICINE almacenadas en bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® se identificó una impureza (2-mercaptobenzotiazol) que se filtraba de este sistema de bombeo en la solución de CUBICINE.

Además de los fármacos listados abajo (ver *Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos*), no se deben añadir aditivos y otros medicamentos a los frascos ampola de dosis única o bolsas de infusión de CUBICINE, o administrarse en infusión simultáneamente con CUBICINE a través de la misma línea IV, debido a que sólo hay información limitada disponible sobre compatibilidad. Si se utiliza la misma línea IV para infusión secuencial de diferentes fármacos, enjuagar la línea con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión con CUBICINE.

Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos

CUBICINE es compatible con solución de cloruro de sodio inyectable al 0.9% y con solución de Ringer lactato inyectable.

Los siguientes han demostrado ser compatibles cuando se administran concomitantemente con CUBICINE a través de la misma línea IV desde diferentes bolsas de infusión: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En caso de un evento de sobredosis, se recomienda proporcionar cuidados de sostén. La daptomicina se elimina lentamente del organismo por medio de hemodiálisis (aproximadamente el 15% de la dosis administrada es eliminada en 4 horas) o por diálisis peritoneal (aproximadamente el 11% de la dosis administrada es eliminada en 48 horas).

XV. Presentación

Caja con un frasco ampola de dosis única con 500 mg de daptomicina en forma de polvo liofilizado e instructivo anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese el frasco ampola con el polvo liofilizado en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele. Evite el calor excesivo. Consérvese la caja bien cerrada.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Después de la reconstitución: Se ha demostrado que la solución reconstituida en el frasco ampola es química y físicamente estable por un período de hasta 12 horas a no más 25°C y de hasta 48 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C.

La estabilidad química y física de la solución diluida en bolsas de infusión es de 12 horas a no más de 25°C o de 48 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C.

El tiempo de conservación combinado (de la solución reconstituida en el frasco ampola y de la solución diluida en bolsa de infusión) no debe exceder las 12 horas a más de 25°C (o las 48 horas, si la temperatura está entre 2°C y 8°C).

Si no se administra todo el producto, deseche el sobrante.

No administre la solución reconstituida si no es transparente, contiene partículas en suspensión o sedimentos.

XVII. Leyendas de protección

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Su venta requiere receta médica.

Información para Prescribir Amplia

ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

No se deje al alcance de los niños.

Su uso durante el embarazo y lactancia queda bajo responsabilidad del médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y aquimsd.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 397M2008 SSA IV

RCN: 000025293-MX