

Información para Prescribir Amplia

I. Denominación distintiva

CUBICINE®

II. Denominación genérica

Daptomicina

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica

Solución

Formulación

Fórmula: El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Daptomicina	350	ó	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 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 coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.

Infecciones sanguíneas (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*

Cubicine es activo contra las infecciones sanguíneas causadas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia) incluidos aquellos pacientes con endocarditis derecha por *Staphylococcus aureus*.

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 coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.

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

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Propiedades Farmacocinéticas

Características generales

Información para Prescribir Amplia

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

Distribución

En los adultos sanos, el volumen de distribución de daptomicina en el estado estable es de 0.1 L/kg. Los estudios de distribución tisular en ratas mostraron que tras dosis únicas y múltiples, daptomicina penetra solamente de manera mínima la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

Daptomicina se une reversiblemente a proteínas del plasma humano (rango medio entre 90 % y 93 %) de forma independiente de la concentración; en los sujetos que padecen una considerable insuficiencia renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en diálisis) el fármaco tiende a unirse en un porcentaje ligeramente menor a dichas proteínas séricas (rango medio entre 84 % y 88 %).

La unión de daptomicina a las proteínas es similar en adultos sanos que en sujetos con daño hepático de leve a moderado (Clase B en la escala Child-Pugh).

Metabolismo

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

Después de la infusión de ¹⁴C-daptomicina en adultos sanos, la radiactividad plasmática era equivalente a la concentración determinada mediante un ensayo microbiológico. Metabolitos inactivos fueron detectados en la orina por una diferencia entre las concentraciones microbiológicamente activas y las totales radioactivas. En un estudio separado, se observaron en la orina, pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. 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.

La depuración plasmática de la daptomicina varía aproximadamente entre 7 y 9 mL/h/kg y su depuración renal es de 4 a 7 mL/h/kg.

En un estudio de balance de masas con daptomicina radioactiva, se observó que el 78 % de la dosis administrada se recuperaba en la orina cuando este cálculo se basaba en la radioactividad total; en cambio, la recuperación urinaria de daptomicina inalterada era aproximadamente igual al 52 % de la dosis. Cerca del 6 % de la dosis radioactiva administrada se excreta en las heces basada sobre la radioactividad total.

Linealidad o no linealidad

Ver la descripción general bajo la subsección de Farmacocinética.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de administrar una dosis única de 4 mg/kg o 6 mg/kg de Cubicine por infusión intravenosa de 30

Información para Prescribir Amplia

minutos de duración a individuos afectados por diversos grados de insuficiencia renal, se observó que la depuración de daptomicina era menor y la exposición sistémica (ABC) era mayor que en los sujetos con función renal normal. En individuos con depuración de creatinina <30 mL/min y en pacientes en diálisis (diálisis peritoneal continua ambulatoria y hemodiálisis realizada post-diálisis), la exposición (ABC) fue aproximadamente dos y tres veces mayor que en los sujetos con función renal normal.

Pacientes geriátricos

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

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 una infección de bacterias gram-positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años de edad fue similar al que presentaron sujetos adultos sanos, aunque la exposición fue inferior. En los 2 grupos de menor edad (de 7 a 11 años y de 2 a 6 años) la depuración total fue superior comparada con el perfil en adolescentes, resultando en una exposición inferior (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) y vida media de eliminación inferior. La eficacia no fue evaluada en este estudio.

Obesidad

La farmacocinética de daptomicina fue evaluada en 6 sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal de entre 25 kg/m² y 39.9 kg/m²) y en 6 sujetos extremadamente obesos (índice de masa corporal superior a 40 kg/m²). El ABC se incrementó aproximadamente en un 30% en los sujetos moderadamente obesos y el 31% en los sujetos extremadamente obesos, comparado con los individuos sin obesidad. Aun así, la obesidad sola no exige ningún reajuste de la dosis.

Género

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de daptomicina fue evaluada en 10 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala de Child-Pugh) comparado con sujetos sanos (N=9) de peso edad y género semejantes, mostrando que la farmacocinética de la daptomicina no fue alterada 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).

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos.

Código ATC: J01XX09

Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción de daptomicina es distinto al de cualquier otro antibacteriano. Daptomicina se une a la membrana bacteriana y produce una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida

Información para Prescribir Amplia

del potencial de membrana causa la inhibición del ADN y ARN. Esto último produce la muerte de la célula bacteriana, con lisis celular sustancial.

Mecanismo de Resistencia

Por el momento, no se ha identificado ningún mecanismo de resistencia a daptomicina. Además, no se conocen elementos transferibles que confieran resistencia a daptomicina.

No hay resistencia cruzada, debido a que los mecanismos de resistencia son específicos para otra clase de antibacterianos.

Se ha observado la aparición de variantes menos sensibles tanto en cepas enterocócicas como en cepas aisladas de *S. aureus* después del tratamiento con Cubicine.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

In vitro y en modelos animales *in vivo*, daptomicina presenta una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración frente a microorganismos gram-positivos sensibles.

Interacción con otros antibacterianos.

Estudios *in vitro* han investigado la interacción de daptomicina con otros antibacterianos. El antagonismo no fue observado por estudios de curvas de letalidad. Se han observado interacciones sinérgicas *in vitro* con aminoglicósidos, antibacterianos β -lactámicos y rifampicina contra algunos estafilococos aislados (incluyendo algunos resistentes a la meticilina) y enterococos (incluyendo cepas aisladas resistentes a vancomicina).

VI. Contraindicaciones

Cubicine está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad 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 todos los agentes antibacterianos incluyendo Cubicine (ver Reacciones Secundarias y Adversas). Si ocurre alguna reacción alérgica, se debe discontinuar su uso y proporcionar tratamiento apropiado.

Neumonía.

Cubicine no debe ser usado para el tratamiento de neumonía. Ha sido demostrado en estudios clínicos que no es efectivo en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, debido a la unión con el factor surfactante y su consecuente inactivación.

Efectos musculo-esqueléticos

Durante el tratamiento con Cubicine, es posible que se incrementen los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK) plasmáticos, lo cual puede producir dolores musculares, debilidad, rabdomiólisis.

Es recomendable que:

- Los pacientes que reciban Cubicine deben ser monitoreados en busca del desarrollo de dolor en los músculos o debilidad, especialmente en las extremidades distales.

Información para Prescribir Amplia

- En pacientes que reciben Cubicine, se deben medir los niveles de CPK al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos semanalmente), y más frecuentemente en pacientes que reciben tratamiento concomitante o reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Los pacientes que desarrollan una elevación 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 superiores a 1000 U/L (aproximadamente 5 veces por encima del límite superior del intervalo normal [ULN]) y en pacientes asintomáticos reportados que tiene elevación de los niveles de CPK, con niveles mayores que 2000 U/L ($\geq 10 \times$ ULN).
- En pacientes que reciben Cubicine se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente agentes relacionados a la rabdomiólisis como los inhibidores de la reductasa HMG-CoA.

Insuficiencia Renal

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

Neuropatía Periférica

Los médicos deben estar alerta si se presentan signos y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben Cubicine (ver Reacciones Secundarias y Adversas).

Neumonía Eosinofílica

Se han descrito casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicine. En los casos reportados asociados con Cubicine, los pacientes presentaban fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizada. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio de Cubicine y cedía al cesar el tratamiento e instaurar un tratamiento esteroideo. Se han reportado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición a Cubicine. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicine deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado bronco-alveolar a fin de desechar otras causas (por ejemplo: bacteriosis, micosis, parasitosis, co-medicación) y debe suspenderse sin demora la administración de Cubicine. Se recomienda un tratamiento con esteroides sistémicos.

Diarrea Asociada a *Clostridium difficile*.

Se han tenido reportes de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Cubicine. Si se sospecha o se confirma la CDAD, Cubicine debe ser discontinuado y se debe administrar el tratamiento adecuado de acuerdo a las directrices clínicas.

Bacteremia/Endocarditis Persistente o Recidivante por *S. aureus*.

En pacientes con bacteremia/endocarditis, persistente o recidivante, o de pobre respuesta clínica causada por *S. aureus*, si los resultados de cultivos de sangre son positivos para *S. aureus*, se deben realizar pruebas de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) utilizando procedimientos estandarizados y debe realizarse una evaluación del diagnóstico para descartar focos de infección aislados. Pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas apropiadas (por ejemplo, desbridamientos, remoción de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de válvulas) y/o puede ser requerido un cambio en el régimen antibacteriano.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio.

En las pruebas de laboratorio se determinó una falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT) y elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés para *International Normalized*

Información para Prescribir Amplia

Ratio) cuando se utilizan determinados agentes recombinantes de trombloplastina para ensayos de valoración.

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.

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

Los estudios de teratología y desarrollo embrio/fetal en ratas y conejos en dosis por encima de los 75 mg/kg (2 y 4 veces la dosis humana de 6 mg/kg, respectivamente, con base al área de superficie corporal) no arrojaron evidencia de daño fetal atribuido a la daptomicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cubicine debe administrarse en 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 estudio de un solo caso en humanos, se administró Cubicine en dosis de 500 mg/día a una madre lactante y las muestras de la leche materna 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. Se debe instruir a las mujeres lactantes de evitar amamantar mientras reciban Cubicine.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

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 están agrupadas como se menciona a continuación: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$).

Infecciones e infestaciones	
Comunes	Infecciones micóticas, infecciones en vías urinarias, infección por cándida
Poco comunes	Fungemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Comunes	Anemia
Poco Comunes	Eosinofilia, trombocitosis, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco Comunes	Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	
Comunes	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	

Información para Prescribir Amplia

Comunes	Mareos, dolor de cabeza
Poco Comunes	Parestesia, trastornos del gusto, temblores, irritación del ojo
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco Comunes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco Comunes	Arritmia supraventricular
Trastornos vasculares	
Comunes	Hipertensión, hipotensión
Poco Comunes	Crisis vasomotoras (ruborizaciones)
Trastornos gastrointestinales	
Comunes	Dolor gastrointestinal y abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, hinchazón y distensión
Poco Comunes	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	
Raros:	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Comunes	Exantema, prurito
Poco Comunes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Dolor en las extremidades
Poco Comunes	Artralgia, dolor muscular, debilidad muscular, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco Comunes	Insuficiencia renal, incluyendo deterioro renal o daño renal
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco Comunes	Vaginitis
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Comunes	Reacciones en el sitio de la infusión, fiebre (pirexia), astenia
Poco Comunes	Fatiga y escalofríos
Pruebas complementarias	
Comunes:	Desequilibrio electrolítico, niveles elevados de CPK sérico, anomalías en las enzimas hepáticas (niveles elevados de AST, ALT y ALP)
Poco Comunes:	Niveles elevados de lactato-deshidrogenasa (LDH) y creatinina, aumento en el índice internacional Normalizado (INR)
Raros:	Tiempo de protrombina (PT) prolongado.

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas, no mencionadas en el apartado anterior, han sido reportadas durante 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, exantema por fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eosinofilia pulmonar

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos.

Información para Prescribir Amplia

Rabdomiólisis*

Trastornos del sistema nervioso.

Neuropatía Periférica*

Infecciones e Infestaciones.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Pruebas Complementarias.

Incremento de la mioglobina, disminución de la cuenta de plaquetas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Exantema vesiculo-ampolloso con o sin afectación de la mucosa, pustulosis exantemática aguda generalizada

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.

Neumonía eosinofílica*, tos, neumonía organizada

*ver sección de Precauciones Generales.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

La daptomicina no es metabolizada 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 seres humanos. Cubicine no tuvo efecto en la farmacocinética de warfarina o probenecid, ni estos fármacos tuvieron efecto en la farmacocinética de Cubicine. La farmacocinética de Cubicine no fue afectada por aztreonam.

Aunque durante la coadministración de tobramicina con una dosis de Cubicine 2 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos, se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina, éstos no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción cuando se administra una dosis clínica aprobada entre Cubicine y tobramicina. Se debe tener precaución cuando se coadministra Cubicine con tobramicina.

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

Se tiene experiencia limitada sobre la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa y Cubicine; por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente el uso de dichos inhibidores en los pacientes que reciben Cubicine.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Información para Prescribir Amplia

Se han observado que las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina pueden causar una significativa falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), 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 TP/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, debe estar presente un nivel suficiente de daptomicina en el tiempo de concentración valle para causar esta interacción.

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

1. Repetir la evaluación de TP/INR haciendo la solicitud de que la muestra se tome justo antes de la siguiente dosis de Cubicine (p. ej., en el tiempo de la concentración valle). Si el valor del TP/INR obtenido en el tiempo de concentración valle sigue siendo sustancialmente elevado sobre lo esperado, se recomienda evaluar el TP/INR por un método alternativo.
2. Evaluar otras causas del aumento anormal del TP/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 afectación del músculo esquelético, pero no del músculo liso ni del cardíaco. Los efectos en el músculo esquelético eran por lo general alteraciones degenerativas o regenerativas y niveles elevados variables de la CPK. No se observaron ni fibrosis ni rabiomiólisis. Todos los efectos en los músculos, incluso 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 (típicamente 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 y los estudios teratogénicos realizados en ratas y conejos no revelaron ningún efecto 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

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

La dosis recomendada para los adultos es de 4 mg/kg en Solución de Cloruro de Sodio 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 en un periodo de dos minutos o por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

No se debe administrar Cubicine más de una vez al día y se debe medir los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK) al inicio del tratamiento y en intervalos regulares (al menos 1 vez semanalmente).

Infecciones en la sangre (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*.

La dosis recomendada para los adultos es de 6 mg/kg en Solución de Cloruro de Sodio 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, según el diagnóstico que establezca el médico.

No se debe administrar Cubicine más de una vez al día y se debe medir los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK) al inicio del tratamiento y en intervalos regulares (al menos 1 vez semanalmente).

Insuficiencia renal.

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

El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es de 4 mg/kg (Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos) o 6 mg/kg (infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Alternativamente, los pacientes en hemodiálisis se pueden dosificar tres veces por semana después de la hemodiálisis. 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 CLcr \geq 30 mL/min.

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

Insuficiencia hepática.

No es necesario efectuar 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 en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Información para Prescribir Amplia

Pacientes geriátricos.

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

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.

Género.

La dosis no debe ser cambiada por motivos de género cuando se administra Cubicine.

Obesidad.

No se debe de ajustar la dosis 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 con 500 mg o 350 mg de daptomicina como polvo estéril, liofilizado. 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 al 0.9% (10 mL para un frasco ampula de 500 mg o 7 mL para un frasco ampula de 350 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 reconstituida.
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.

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

Para infusión IV durante un periodo de 30 minutos en pacientes adultos, Cubicine reconstituido

Información para Prescribir Amplia

(concentración de 50 mg/mL) se diluye una vez más, utilizando una técnica aséptica, con cloruro de sodio 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 reconstituida es química y físicamente estable en el frasco ampola durante 12 horas a no más de 25°C y hasta 48 horas si se almacena bajo refrigeración a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

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 reconstituida en el frasco ampola y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder 12 horas a no más de 25°C o 48 horas bajo refrigeración.

Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos

Cubicine es compatible con Cloruro de Sodio al 0.9% y con Solución de Ringer Lactato (Inyectable).

Los siguientes han demostrado ser compatibles cuando se añaden a las soluciones intravenosas que contienen Cubicine: levofloxacina, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, dopamina, heparina y lidocaína.

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 a partir de este sistema de bombeo en la solución de Cubicine.

Además de los nueve fármacos listados anteriormente, 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.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En caso de sobredosis, se recomienda proporcionar cuidados de sostén. La daptomicina se elimina lentamente del organismo por medio de 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).

XV. Presentación

Caja de cartón con frasco ampola con polvo liofilizado de 350 mg ó 500 mg e instructivo anexo.

Información para Prescribir Amplia

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese en refrigeración entre 2 y 8 °C. No se congele.

Hecha la mezcla en frasco ampula, bolsa de infusión o ambos, el producto se conserva máximo durante 12 horas a no más de 25°C o durante 48 horas entre 2°C y 8°C.

Consérvese la caja bien cerrada.

No se administre si el cierre ha sido violado.

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

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

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

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

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

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

No se deje al alcance de los niños.

Su uso durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.

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

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

No se use durante la lactancia.

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

Información para Prescribir Amplia

Número de Tracer: MK3009-MEX-2018-017752