

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas son descriptas, o descriptas con mayor detalle, en otras secciones:

- Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad)
- Miopatía y rabdomiólisis (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis)
- Neumonía eosinofílica (ver Advertencias y precauciones, Neumonía eosinofílica)
- Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver Advertencias y precauciones, Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- Nefritis tubulointersticial (ver Advertencias y precauciones, Nefritis tubulointersticial (TIN))
- Neuropatía periférica (ver Advertencias y precauciones, Neuropatía periférica)
- Prolongación del tiempo de protrombina/aumento de la Relación Internacional Normalizada (INR) (ver Advertencias y precauciones, Interacciones droga-estudios de laboratorio; Interacciones medicamentosas, Interacciones droga-estudios de laboratorio)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en ensayos clínicos realizados en pacientes adultos

Los ensayos clínicos enrolaron 1.864 pacientes adultos tratados con CUBICIN y 1.416 tratados con el comparador.

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en adultos

En los ensayos de Fase 3 de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) realizados en pacientes adultos, CUBICIN se interrumpió en 15/534 (2,8%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se interrumpió en 17/558 (3,0%) pacientes.

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en pacientes adultos con cSSSI (recibiendo CUBICIN 4 mg/kg) se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y \geq en el grupo de tratamiento con un comparador en los ensayos de Fase 3 de cSSSI

Reacción adversa	Pacientes adultos (%)	
	CUBICIN 4 mg/kg (N=534)	Comparador* (N=558)
Trastornos gastrointestinales		

Diarrea	5,2	4,3
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5,4	5,4
Mareos	2,2	2,0
Trastornos cutáneos/subcutáneos		
Rash	4,3	3,8
Pruebas de diagnóstico		
Pruebas de función hepática anormales	3,0	1,6
CPK elevada	2,8	1,8
Infecciones		
Infecciones del tracto urinario	2,4	0,5
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2,4	1,4
Trastornos respiratorios		
Disnea	2,1	1,6

*Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas)

Las reacciones adversas relacionadas con la droga (posiblemente o probablemente relacionadas con la droga) que ocurrieron en <1% de los pacientes adultos que recibieron CUBICIN en los ensayos para cSSSI fueron:

Generales: fatiga, debilidad, rigores, enrojecimiento, hipersensibilidad

Sistema sanguíneo/linfático: leucocitosis, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, aumento de la Relación Internacional Normalizada (INR)

Sistema cardiovascular: arritmia supraventricular

Sistema dermatológico: eczema

Sistema digestivo: distensión abdominal, estomatitis, ictericia, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica

Sistema metabólico/nutricional: hipomagnesemia, aumento del bicarbonato sérico, desequilibrio electrolítico

Sistema musculoesquelético: mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, artralgia

Sistema nervioso: vértigo, alteración del estado mental, parestesia

Sentidos: alteración del gusto, irritación ocular

Ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* realizado en adultos

En el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos, CUBICIN se interrumpió en 20/120 (16,7%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se interrumpió en 21/116 (18,1%) pacientes.

Se notificaron infecciones severas por Gram-negativos (incluyendo infecciones del torrente sanguíneo) en 10/120 (8,3%) pacientes en tratamiento con CUBICIN y en 0/115 pacientes tratados con el comparador. Los pacientes tratados con comparador recibieron terapia dual que incluyó una dosis inicial de gentamicina durante 4 días. Las infecciones se informaron durante el tratamiento y durante el seguimiento temprano y tardío. Las infecciones por Gram-negativos incluyeron colangitis, pancreatitis alcohólica, osteomielitis esternal/mediastinitis, infarto intestinal,

enfermedad de Crohn recurrente, sepsis asociada a catéter recurrente, y urosepsis recurrente causada por varias bacterias Gram-negativas diferentes.

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos (SOC), observadas en pacientes adultos con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* (recibiendo CUBICIN 6 mg/kg) se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de pacientes adultos en el grupo de tratamiento con CUBICIN y \geq en el grupo de tratamiento con un comparador en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Reacción adversa*	Pacientes adultos n (%)	
	CUBICIN 6 mg/kg (N=120)	Comparador† (N=116)
Infecciones e infestaciones		
Sepsis NOS	6 (5%)	3 (3%)
Bacteriemia	6 (5%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal NOS	7 (6%)	4 (3%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor de pecho	8 (7%)	7 (6%)
Edema NOS	8 (7%)	5 (4%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Dolor faringolaríngeo	10 (8%)	2 (2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	7 (6%)	6 (5%)
Aumento de sudor	6 (5%)	0 (0%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	11 (9%)	8 (7%)
Determinaciones		
Aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea	8 (7%)	1 (1%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión NOS	7 (6%)	3 (3%)

* NOS, no especificado de otra manera.

† Comparador: vancomicina (1g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 2 g IV cada 4 horas), cada uno con una dosis inicial baja de gentamicina.

Las siguientes reacciones, no incluidas anteriormente, fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas con la droga en el grupo de tratamiento con CUBICIN:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: eosinofilia, linfadenopatía, trombocitemia, trombocitopenia

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, aleteo auricular, paro cardíaco

Trastornos de oído y laberinto: tinnitus

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: boca seca, malestar epigástrico, dolor gingival, hipoestesia oral

Infecciones e Infestaciones: infección por *Candida* NOS, candidiasis vaginal, fungemia, candidiasis oral, infección fúngica del tracto urinario

Determinaciones: aumento del fósforo en la sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento del INR, prueba de la función hepática anormal, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, prolongación del tiempo de protrombina

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito NOS

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia

Trastornos del sistema nervioso: discinesia, parestesia

Trastornos psiquiátricos: alucinación NOS

Trastornos renales y urinarios: proteinuria, insuficiencia renal NOS

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito generalizado, erupción vesicular

Otros ensayos realizados en adultos

En ensayos de Fase 3 de neumonía adquirida en la comunidad (CAP) realizados en pacientes adultos, la tasa de mortalidad y las tasas de eventos adversos cardiorrespiratorios serios fueron mayores en los pacientes tratados con CUBICIN que en los pacientes tratados con un comparador. Estas diferencias se debieron a la falta de efectividad terapéutica de CUBICIN en el tratamiento de CAP en pacientes que experimentaron estos efectos adversos (ver Indicaciones, Limitaciones de uso).

Cambios en pruebas de laboratorio en adultos

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en adultos

En los ensayos de Fase 3 de cSSSI realizados en pacientes adultos que recibieron CUBICIN a una dosis de 4 mg/kg, las elevaciones en los niveles de CPK se informaron como eventos adversos clínicos en 15/534 (2,8%) pacientes tratados con CUBICIN, en comparación con 10/558 pacientes tratados con un comparador (1,8%). De los 534 pacientes tratados con CUBICIN, 1 (0,2%) tuvo síntomas de dolor muscular o debilidad asociada con elevaciones de la CPK más de 4 veces el límite superior normal (ULN). Los síntomas se resolvieron en 3 días y la CPK volvió a la normalidad dentro de los 7 a 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis). La Tabla 13 resume los cambios de la CPK desde el nivel basal hasta el final de la terapia en los ensayos de cSSSI realizados en pacientes adultos.

Tabla 13: Incidencia de las elevaciones de la CPK desde el nivel basal durante la terapia en el grupo de tratamiento con CUBICIN o el grupo de tratamiento con un comparador en ensayos de Fase 3 de cSSSI en adultos

Cambios de la CPK	Todos los pacientes adultos				Pacientes adultos con valores basales normales de CPK			
	CUBICIN 4 mg/kg (N=430)		Comparador* (N=459)		CUBICIN 4 mg/kg (N=374)		Comparador* (N=392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Sin aumento	90,7	390	91,1	418	91,2	341	91,1	357
Valores máximos > 1 x ULN†	9,3	40	8,9	41	8,8	33	8,9	35
> 2 x ULN	4,9	21	4,8	22	3,7	14	3,1	12
> 4 x ULN	1,4	6	1,5	7	1,1	4	1,0	4
> 5 x ULN	1,4	6	0,4	2	1,1	4	0,0	0
> 10 x ULN	0,5	2	0,2	1	0,2	1	0,0	0

Nota: Las diferencias en las elevaciones de la CPK observadas en pacientes adultos tratados con CUBICIN o un comparador no fueron clínica o estadísticamente significativas.

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

† ULN (Límite superior normal) se define como 200 U/l.

Ensayos de bacteriemia/endocarditis por S.aureus realizados en adultos

En el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos, a una dosis de 6 mg/kg, 11/120 (9,2%) de los pacientes tratados con CUBICIN, incluyendo dos pacientes con niveles basales de CPK >500 U/l, tuvieron elevaciones de la CPK a niveles >500 U/l, en comparación con 1/116 (0,9%) pacientes tratados con un comparador. De los 11 pacientes tratados con CUBICIN, 4 tuvieron tratamiento previo o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Tres de estos 11 pacientes tratados con CUBICIN interrumpieron el tratamiento debido a la elevación de la CPK, mientras que el paciente tratado con un comparador no interrumpió su tratamiento (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis).

Experiencia en ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos

Ensayos de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel realizados en pacientes pediátricos

La seguridad de CUBICIN fue evaluada en un ensayo clínico (en cSSSI), que incluyó 256 pacientes pediátricos (1 a 17 años) tratados con CUBICIN intravenoso y 133 pacientes tratados con agentes comparadores. A los pacientes se les administró dosis dependientes de la edad una vez al día por un período de tratamiento de hasta 14 días (la mediana de tratamiento fue de 3 días). Las dosis administradas por grupo de edad fueron: 10 mg/kg para 1 a <2 años, 9 mg/kg para 2 a 6 años, 7 mg/kg para 7 a 11 años y 5 mg/kg para 12 a 17 años (ver Estudios clínicos). Los pacientes tratados con CUBICIN fueron (51%) hombres, (49%) mujeres y (46%) Caucásicos y (32%) Asiáticos.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación

En el estudio de cSSSI, CUBICIN se discontinuó en 7/256 (2,7%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se discontinuó en 7/133 (5,3%) pacientes.

Reacciones adversas más comunes

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en estos pacientes pediátricos con cSSSI se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron mayor o igual que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de cSSSI

Reacción adversa	CUBICIN (N=256)	Comparador* (N=133)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	18 (7,0)	7 (5,3)
Vómitos	7 (2,7)	1 (0,8)
Dolor abdominal	5 (2,0)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	8 (3,1)	2 (1,5)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	10 (3,9)	4 (3,0)
Determinaciones		
Aumento de la CPK en sangre	14 (5,5)	7 (5,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	7 (2,7)	3 (2,3)

* Los comparadores incluyeron terapia intravenosa con vancomicina, clindamicina, o una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, oxacilina o cloxacilina)

El perfil de seguridad en el ensayo clínico de cSSSI en pacientes pediátricos fue similar al observado en pacientes adultos.

Ensayo de bacteriemia por *S. aureus* realizados en pacientes pediátricos

La seguridad de CUBICIN fue evaluada en un ensayo clínico (en bacteriemia por *S. aureus*), en el cual se trató a 55 pacientes pediátricos con CUBICIN intravenoso y a 26 pacientes con comparadores. Los pacientes recibieron dosis dependientes de la edad una vez al día por un periodo de tratamiento de hasta 42 días (la duración media del tratamiento IV fue de 12 días). Las dosis por grupo de edad fueron: 12 mg/kg para 1 a <6 años, 9 mg/kg para 7 a 11 años y 7 mg/kg para 12 a 17 años (ver Estudios clínicos). Los pacientes tratados con CUBICIN fueron (69%) hombres y (31%) mujeres. No se enrolaron pacientes de 1 a <2 años.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación

En el estudio de bacteriemia, CUBICIN se discontinuó en 3/55 (5,5%) pacientes debido a una reacción adversa, mientras que el comparador se discontinuó en 2/26 (7,7%) pacientes.

Reacciones adversas más comunes

Las tasas de las reacciones adversas más comunes, organizadas por sistema de órganos, observadas en estos pacientes pediátricos con bacteriemia se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes pediátricos en el grupo tratado con CUBICIN y que fueron mayor o igual que el grupo tratado con un comparador en el ensayo pediátrico de bacteriemia

Reacción adversa	CUBICIN (N=55)	Comparador (N=26)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	6 (10,9)	2 (7,7)
Determinaciones		
Aumento de la CPK en sangre	4 (7,3)	0

* Los comparadores incluyeron terapia intravenosa con vancomicina, cefazolina o una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, oxacilina o cloxacilina)

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas durante el uso post- aprobación de CUBICIN. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar con exactitud su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia

Condiciones generales y del sitio de administración: pirexia

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, prurito, urticaria, dificultad para respirar, dificultad para deglutir, eritema troncal, y eosinofilia pulmonar (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones, Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad)

Infecciones e infestaciones: diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*)

Determinaciones de laboratorio: disminución del recuento de plaquetas

Trastornos musculoesqueléticos: aumento de la mioglobina; rabdomiólisis (algunos informes involucraron pacientes tratados concomitantemente con CUBICIN e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver Advertencias y precauciones, Miopatía y rabdomiólisis; Interacciones medicamentosas, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, neumonía eosinofílica, neumonía organizada (ver Advertencias y precauciones, Neumonía eosinofílica)

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica (ver Advertencias y precauciones, Neuropatía periférica)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones severas de la piel, incluyendo reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), rash vesiculobuloso (con o sin compromiso de las membranas mucosas, incluyendo síndrome Stevens-Johnson [SJS] o necrólisis epidérmica tóxica [TEN]), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver Advertencias y precauciones, Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, insuficiencia renal, falla renal, y nefritis tubulointersticial (TIN) (ver Advertencias y precauciones, Nefritis tubulointersticial (TIN))

Sentidos especiales: alteraciones visuales

ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel

Adultos con cSSSI

Los pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y de las estructuras de la piel (cSSSI) clínicamente documentadas (Tabla 16) fueron enrolados en dos ensayos randomizados, multicéntricos, multinacionales en doble ciego para el investigador comparando CUBICIN (4 mg/kg IV cada 24 horas) ya sea con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina antiestafilocócica semisintética (por ejemplo, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g IV por día). Los pacientes podían cambiar a terapia oral después de un mínimo de 4 días de tratamiento IV si se demostraba una mejoría clínica. Los pacientes que presentaban bacteriemia basal fueron excluidos. Los pacientes con un clearance de creatinina (CL_{CR}) entre 30 y 70 ml/min debieron recibir una dosis más baja de CUBICIN tal como se especificaba en el protocolo; no obstante, la mayoría de los pacientes de esta subpoblación no recibieron una dosis ajustada de CUBICIN.

Tabla 16: Diagnóstico primario del investigador en los ensayos de cSSSI en pacientes adultos (Población: ITT)

Diagnóstico primario	Pacientes adultos (CUBICIN / Comparador*)		
	Estudio 9801 N=264 / N=266	Estudio 9901 N=270 / N=292	Total N=534 / N=558
Herida infectada	99 (38%) / 116 (44%)	102 (38%) / 108 (37%)	201 (38%) / 224 (40%)
Absceso mayor	55 (21%) / 43 (16%)	59 (22%) / 65 (22%)	114 (21%) / 108 (19%)
Úlcera infectada	71 (27%) / 75 (28%)	53 (20%) / 68 (23%)	124 (23%) / 143 (26%)
Otra infección†	39 (15%) / 32 (12%)	56 (21%) / 51 (18%)	95 (18%) / 83 (15%)

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

†: La mayoría de los casos fueron clasificados posteriormente como celulitis complicada, abscesos mayores o infecciones en heridas traumáticas.

Un ensayo fue realizado principalmente en Estados Unidos y Sudáfrica (estudio 9801), y el segundo fue realizado en otros países fuera de Estados Unidos (estudio 9901). Los dos ensayos fueron similares en cuanto al diseño

pero difirieron en las características del paciente, incluyendo historial de diabetes y enfermedad vascular periférica. Hubo un total de 534 pacientes adultos tratados con CUBICIN y 558 pacientes tratados con un comparador en los dos ensayos. La mayor parte de los pacientes (89,7%) recibieron exclusivamente medicación IV.

Los criterios de valoración de eficacia en ambos ensayos fueron las tasas de éxito en la población con intención a tratar (ITT) y en la población clínicamente evaluable (CE). En el estudio 9801, las tasas de éxito en la población ITT fueron 62,5% (165/264) en pacientes tratados con CUBICIN y 60,9% (162/266) en pacientes tratados con comparadores. Las tasas de éxito clínico en la población CE fueron 76,0% (158/208) en pacientes tratados con CUBICIN y 76,7% (158/206) en pacientes tratados con comparadores. En el estudio 9901, las tasas de éxito clínico en la población ITT fueron 80,4% (217/270) en pacientes tratados con CUBICIN y 80,5% (235/292) en pacientes tratados con comparadores. Las tasas de éxito en la población CE fueron 89,9% (214/238) en pacientes tratados con CUBICIN y 90,4% (226/250) en pacientes tratados con comparadores.

Las tasas de éxito por un patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables son presentadas en la Tabla 17.

Tabla 17: Tasas de éxito clínico por un patógeno infectante en los ensayos de cSSSI en pacientes adultos (Población: microbiológicamente evaluable)

Patógeno	Tasa de éxito n/N (%)	
	CUBICIN	Comparador*
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a la meticilina (MSSA) [†]	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA) [†]	21/28 (75%)	25/36 (69%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94%)	80/88 (91%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85%)	22/29 (76%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100%)	9/11 (82%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (solo susceptible a la vancomicina)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o una penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 4 a 12 g/día IV en dosis divididas).

[†] Según lo determinado por el laboratorio central.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años) con cSSSI

El ensayo de cSSSI en pacientes pediátricos fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, randomizado, comparativo. El ensayo enroló un total de 396 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con cSSSI causadas por patógenos Gram-positivos. Los pacientes que se sabía que tenían bacteriemia, osteomielitis, endocarditis, y neumonía basal fueron excluidos. Los pacientes fueron enrolados en un enfoque gradual en cuatro grupos según su grupo etario y se les administró la dosis de CUBICIN acorde a la edad una vez al día por hasta 14 días. Los diferentes grupos etarios y dosis evaluadas fueron las siguientes: adolescentes (12 a 17 años) tratados con 5 mg/kg de CUBICIN (n=113), niños (7 a 11 años) tratados con 7 mg/kg de CUBICIN (n=113), niños (2 a 6 años) tratados con 9 mg/kg de CUBICIN (n=125) y lactantes (1 a <2 años) tratados con 10 mg/kg (n=45).

Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir CUBICIN o un estándar de cuidado (Standard Of Care, SOC) como comparador, que incluía terapia intravenosa con vancomicina, clindamicina, o una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, oxacilina, o cloxacilina). Los pacientes podían cambiar a terapia oral luego de que se demostrara una mejoría clínica (no se requería una dosis mínima IV).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad de CUBICIN. El resultado clínico se determinó por una resolución o mejora de los síntomas al Final del Tratamiento (EOT), 3 días después de la última dosis, y por la Prueba de Curación (TOC), 7-14 días después de la última dosis. Los resultados observados por el investigador se verificaron de manera ciega. De los 396 pacientes randomizados en el estudio, 389 fueron tratados con CUBICIN o un comparador e incluidos dentro de la población ITT. De estos pacientes, 257 fueron randomizados al grupo de CUBICIN y 132 al grupo comparador. Aproximadamente el 95% de los pacientes cambiaron luego a una terapia oral. El día promedio del cambio fue el día 4, dentro de un rango de 1 a 14 días. Las tasas de éxito clínico determinadas al día 7-14 luego de la última dosis de la terapia (IV y oral) (visita TOC) fueron 88% (227/257) para CUBICIN y 86% (114/132) para el comparador.

Bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Adultos con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

La eficacia de CUBICIN en el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia por *S. aureus* fue demostrada en un ensayo abierto, randomizado, controlado, multinacional, multicéntrico. En este ensayo, los pacientes adultos con al menos un cultivo sanguíneo positivo para *S. aureus* obtenido dentro de los dos días anteriores a la primera dosis de la droga en estudio e independientemente de la fuente fueron reclutados y randomizados para recibir CUBICIN (6 mg/kg IV cada 24 horas) o un estándar de cuidado [una penicilina antiestafilocócica semisintética (nafcilina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina) 2 g IV cada 4 horas o vancomicina 1 g IV cada 12 horas, cada uno con un tratamiento inicial con gentamicina 1 mg/kg IV cada 8 horas durante los primeros 4 días]. De todos los pacientes en el grupo comparador, el 93% recibió gentamicina por una mediana de 4 días, comparado con 1 paciente (<1%) en el grupo de CUBICIN. Se excluyeron los pacientes con válvulas cardíacas protésicas, materiales extraños intravasculares para los que no estaba planeado su retiro dentro de 4 días después de la primera dosis de la medicación del estudio, neutropenia grave, osteomielitis conocida, infecciones polimicrobianas del torrente sanguíneo, clearance de creatinina <30 ml/min, y neumonía.

Al comienzo del estudio, los pacientes fueron clasificados según su probabilidad de endocarditis utilizando los criterios de Duke modificados (Posible, Definido, o Sin endocarditis). Se realizaron ecocardiografías, incluyendo un ecocardiograma transesofágico (TEE) dentro de los 5 días siguientes al reclutamiento en el estudio. La elección del agente comparador fue basada en la susceptibilidad del aislamiento de *S. aureus* a la oxacilina. La duración del tratamiento de estudio fue basada en el diagnóstico clínico del investigador. Los diagnósticos finales y evaluaciones de los resultados en la Prueba de Curación (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) fueron realizados por un Comité de Adjudicación ciego al tratamiento, utilizando definiciones clínicas especificadas en el protocolo y un criterio de valoración final primario compuesto (éxito clínico y microbiológico) en la visita de la Prueba de Curación.

Un total de 246 pacientes ≥ 18 años (124 CUBICIN, 122 comparador) con bacteriemia por *S. aureus* fueron randomizados de 48 centros en los EE.UU. y Europa. En la población ITT, 120 pacientes recibieron CUBICIN y 115 recibieron un comparador (62 recibieron una penicilina antiestafilocócica semisintética y 53 recibieron vancomicina). Treinta y cinco pacientes tratados con una penicilina antiestafilocócica semisintética recibieron

inicialmente vancomicina por 1 a 3 días mientras se esperaban los resultados finales de susceptibilidad de los aislamientos de *S. aureus*. La mediana de edad entre los 235 pacientes de la población ITT fue 53 años (rango: 21 a 91 años); 30/120 (25%) en el grupo de CUBICIN y 37/115 (32%) en el grupo del comparador eran ≥ 65 años. De los 235 pacientes ITT, 141 eran hombres (60%) y 156 (66%) eran Caucásicos entre ambos grupos de tratamiento. Además, 176 (75%) de la población ITT tenían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) basal y 85 (36%) tenían procedimientos quirúrgicos dentro de los 30 días antes de la aparición de la bacteriemia por *S. aureus*. Ochenta y nueve pacientes (38%) presentaron bacteriemia causada por *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA). El diagnóstico de inicio fue basado en los criterios de Duke modificados y comprendió 37 (16%) Definido, 144 (61%) Posible, y 54 (23%) Sin Endocarditis. De los 37 pacientes con un diagnóstico de inicio de Endocarditis Definida, todos (100%) tuvieron un diagnóstico final de endocarditis infecciosa, y de los 144 pacientes con un diagnóstico de inicio de Posible Endocarditis, 15 (10%) tuvieron un diagnóstico final de endocarditis infecciosa según lo evaluado por el Comité de Adjudicación. De los 54 pacientes con un diagnóstico de inicio Sin Endocarditis, 1 (2%) tuvo un diagnóstico final de endocarditis infecciosa según lo evaluado por el Comité de Adjudicación.

En la población ITT, hubo 182 pacientes con bacteriemia y 53 pacientes con endocarditis infecciosa según lo evaluado por el Comité de Adjudicación, incluyendo 35 con endocarditis derecha y 18 con endocarditis izquierda. De los 182 pacientes con bacteriemia, 121 presentaron bacteriemia por *S. aureus* complicada y 61 presentaron bacteriemia por *S. aureus* no complicada.

La bacteriemia complicada se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivos sanguíneos obtenidos en al menos 2 días calendario diferentes, y/o focos metastásicos de infección (implicación de tejido profundo), y clasificación del paciente como sin endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados. La bacteriemia no complicada se definió como aislamientos de *S. aureus* en cultivo(s) sanguíneo(s) obtenidos en un solo día calendario, ausencia de focos metastásicos de infección, ausencia de infección de material protésico, y clasificación del paciente como sin endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke modificados. La definición de endocarditis infecciosa derecha (RIE) utilizada en el ensayo clínico fue Endocarditis Definida o Posible de acuerdo con los criterios de Duke modificados y sin evidencia ecocardiográfica de predisposición patológica o involucramiento activo de las válvulas mitral o aórtica. RIE complicada comprendía pacientes que no eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un cultivo sanguíneo positivo para MRSA, creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dl, o evidencia de sitios extrapulmonares de infección. Los pacientes que eran usuarios de drogas intravenosas, tenían un cultivo sanguíneo positivo para *S. aureus* sensible a la metilina (MSSA), tenían creatinina sérica $< 2,5$ mg/dl, y no tenían evidencia de sitios extrapulmonares de infección eran considerados como que tenían RIE no complicada.

Los criterios coprimarios de valoración de eficacia en el ensayo fueron las tasas de éxito del Comité de Adjudicación en la visita de la Prueba de Curación (6 semanas después de la última dosis de tratamiento) en las poblaciones ITT y por protocolo (PP). Las tasas de éxito del Comité de Adjudicación generales en la población ITT fueron 44,2% (53/120) en pacientes tratados con CUBICIN y 41,7% (48/115) en pacientes tratados con un comparador (diferencia = 2,4% [IC del 95%: -10,2; 15,1]). Las tasas de éxito en la población PP fueron 54,4% (43/79) en pacientes tratados con CUBICIN y 53,3% (32/60) en pacientes tratados con un comparador (diferencia = 1,1% [IC del 95%: -15,6; 17,8]).

Las tasas de éxito del Comité de Adjudicación se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: Tasas de éxito del Comité de Adjudicación en la prueba de curación en el ensayo de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en pacientes adultos (Población: ITT)

Población	Tasas de éxito n/N (%)		Diferencia: CUBICIN - Comparador (Intervalo de confianza)
	CUBICIN 6 mg/kg	Comparador*	
Generales	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2,4% (-10,2; 15,1) [†]
Patógeno basal			
<i>S. aureus</i> susceptible a la meticilina	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4,0% (-22,6; 14,6) [‡]
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12,6% (-10,2; 35,5) [‡]
Diagnóstico de inicio [§]			
Endocarditis infecciosa Definida o Posible	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4,9% (-11,6; 21,4) [‡]
Endocarditis no infecciosa	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5,8% (-36,2; 24,5) [‡]
Diagnóstico final			
Bacteriemia no complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1,1% (-31,7; 33,9) [¶]
Bacteriemia complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5,6% (-17,3; 28,6) [¶]
Endocarditis infecciosa derecha	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1,6% (-44,9; 41,6) [¶]
Endocarditis infecciosa derecha no complicada	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25,0% (-51,6; 100,0) [¶]
Endocarditis infecciosa derecha complicada	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11,5% (-62,4; 39,4) [¶]
Endocarditis infecciosa izquierda	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11,1% (-55,9; 33,6) [¶]

* Comparador: vancomicina (1 g IV cada 12 horas) o penicilina antiestafilocócica semisintética (por ej., nafcillina, oxacilina, cloxacilina, o flucloxacilina; 2 g IV cada 4 horas), cada una acompañada de una dosis baja inicial de gentamicina.

[†] Intervalo de confianza 95%

[‡] Intervalo de confianza 97,5% (ajustado por multiplicidad)

[§] De acuerdo a los criterios de Duke modificados

[¶] Intervalo de confianza 99% (ajustado por multiplicidad)

Dieciocho (18/120) pacientes en la rama de CUBICIN y 19/116 pacientes en la rama del comparador murieron durante el ensayo. Esto comprende 3/28 pacientes tratados con CUBICIN y 8/26 pacientes tratados con el comparador con endocarditis, así como 15/92 pacientes tratados con CUBICIN y 11/90 pacientes tratados con el comparador con bacteriemia. De los pacientes que presentaban infecciones persistentes o recidivantes por *S. aureus*, 8/19 pacientes tratados con CUBICIN y 7/11 pacientes tratados con el comparador murieron.

En general, no hubo diferencia en el tiempo de resolución de la bacteriemia por *S. aureus* entre CUBICIN y el comparador. La mediana de tiempo de resolución en pacientes con MSSA fue 4 días y en pacientes con MRSA fue 8 días.

El fracaso en el tratamiento debido a una infección persistente o recidivante por *S. aureus* fue evaluado por el Comité de Adjudicación en 19/120 (16%) pacientes tratados con CUBICIN (12 con MRSA y 7 con MSSA) y en 11/115 (10%) pacientes tratados con un comparador (9 con MRSA tratados con vancomicina y 2 con MSSA tratados con una penicilina antiestafilocócica semisintética). De todos los fracasos, los aislamientos de 6 pacientes

tratados con CUBICIN y de 1 paciente tratado con vancomicina desarrollaron aumento de MICs (susceptibilidad reducida) en las pruebas de laboratorio durante o después de la terapia. La mayoría de los pacientes que fracasaron debido a una infección persistente o recidivante por *S. aureus* presentaron una infección más profunda y no recibieron la intervención quirúrgica necesaria (ver Advertencias y precauciones, Bacteriemia/endocarditis persistente o recidivante por *S. aureus*).

Pacientes pediátricos (1 a 17 años) con bacteriemia por *S. aureus*

El estudio pediátrico de bacteriemia por *S. aureus* se diseñó como un estudio prospectivo multicéntrico, randomizado, comparativo para tratar pacientes pediátricos con edades de 1 a 17 años con bacteriemia. Los pacientes que se sabía que tenían endocarditis o neumonía basal fueron excluidos. Los pacientes fueron enrolados en un enfoque gradual en tres grupos según su grupo etario y se les administró la dosis de CUBICIN acorde a la edad una vez al día por hasta 42 días. Los diferentes grupos etarios y dosis evaluadas fueron las siguientes: adolescentes (12 a 17 años, n=14 pacientes) tratados con 7 mg/kg de CUBICIN una vez al día, niños (7 a 11 años, n=19 pacientes) tratados con 9 mg/kg de CUBICIN una vez al día y niños (2 a 6 años, n=22 pacientes) tratados con 12 mg/kg de CUBICIN una vez al día. No se enrolaron pacientes de 1 a <2 años.

Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir CUBICIN o un estándar de cuidado como comparador, que incluía terapia intravenosa con vancomicina, una penicilina semisintética, una cefalosporina de primera generación o clindamicina. Los pacientes podían cambiar a terapia oral luego de que se demostrara una mejoría clínica (no se requería una dosis mínima IV).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad de CUBICIN. El resultado clínico se determinó por una resolución o mejora de los síntomas en la visita de prueba de curación (TOC), 7 a 14 días después de la última dosis, el cual fue evaluado por el investigador de manera ciega.

De los 82 pacientes randomizados en el estudio, 81 fueron tratados con CUBICIN o un comparador e incluidos dentro de la población de seguridad, y 73 mostraron tener bacteriemia por *S. aureus* basal. De estos, 51 sujetos fueron randomizados al grupo de CUBICIN y 22 sujetos fueron randomizados al grupo del comparador. La duración promedio de la terapia intravenosa fue 12 días, con un rango de 1 a 44 días. Cuarenta y ocho sujetos cambiaron a una terapia oral, y el promedio de duración de la terapia oral fue 21 días. Las tasas de éxito clínico determinadas a los 7 a 14 días luego de la última dosis de la terapia (IV y oral) (visita TOC) fueron 88% (45/51) para CUBICIN y 77% (17/22) para el comparador.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se recomienda medidas de soporte con mantenimiento de la filtración glomerular. La daptomicina es eliminada del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (alrededor del 15% de la dosis administrada es eliminada en 4 horas) y mediante diálisis peritoneal (alrededor del 11% de la dosis administrada es eliminada en 48 horas). El uso de membranas de diálisis de alto flujo durante 4 horas de hemodiálisis puede aumentar el porcentaje de dosis eliminada en comparación con la removida por membranas de bajo flujo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla de CUBICIN RT para uso único de 10 ml de capacidad contiene 525 mg de daptomicina (incluye un sobrellenado de 5%) como polvo liofilizado estéril para solución inyectable o infusión intravenosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original de 20°C a 25°C; excursiones de temperatura permitidas de 15°C a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.966

Fabricado por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 - Italia.

INDUSTRIA ITALIANA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Feb/2022

01-Revised-Advisory MU-MK3009-000019067-AR-PC-PPI-RF-dress-tin-sjs-ten

uspi-mk3009-rf-2103r008 – Mar/2021