PARTE I: INFORMACIÓN DE EFICACIA

1. INDICACIONES Y USO

CUBICIN® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

1.1. Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Adultos (≥ 18 años de edad) y pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSSI por sus siglas en inglés) causada por cepas susceptibles a las siguientes bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a la vancomicina).

1.2. Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia)

Pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo (Bacteremia) causadas por cepas de *S. aureus* meticilino sensibles y meticilino resistentes.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1. General

CUBICIN® es dado por administración intravenosa (IV)

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

2.2. Adultos

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

CUBICIN® 4 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días por inyección durante un período de 2 minutos o como infusión durante 30 minutos. No dosifique CUBICIN® más frecuentemente que una vez al día y mida la concentración de creatina-fosfoquinasa (CPK por sus siglas en inglés) al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) (Ver 3. INSTRUCCIONES PARA USO, 3.1 Preparación de CUBICIN® para la administración).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

CUBICIN® 6 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas por inyección durante un período de 2 minutos o como infusión durante 30 minutos. La duración del tratamiento se basa en el diagnóstico hecho por el médico responsable del paciente. No dosifique CUBICIN® más frecuentemente que una vez al día y mida la concentración de

CPK al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) (Ver 3. INSTRUCCIONES PARA USO, 3.1 Preparación de CUBICIN® para la administración).

2.3. Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

El régimen de dosificación recomendando basado en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestra en la Tabla 1. CUBICIN® se debe administrar intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 14 días.

A diferencia de los adultos, CUBICIN® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

TABLA 1: Dosis recomendada de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, basada en la edad.

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 14 días
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

* La dosificación recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosificación para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia)

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con infecciones sanguíneas por *S. aureus* (bacteremia) se muestran en la Tabla 2. CUBICIN® debe ser administrado intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 42 días.

TABLA 2: Dosificación recomendada de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones sanguíneas por *S. aureus*, basadas en la edad

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia ⁽¹⁾
12 a 17 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 42 días
7 a 11 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
1 a 6 años	12 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

* La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosificación para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido

⁽¹⁾ La duración mínima de bacteremia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en cada paciente.

2.4. Insuficiencia renal (o Deterioro)

La daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de dosificación en los pacientes adultos con depuración de creatinina (CL_{CR}) <30 mL/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes adultos es de 4 mg/Kg (cSSSI) o de 6 mg/Kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes adultos que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, administre CUBICIN® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que esta tenga lugar. En los pacientes adultos con insuficiencia renal vigile la función renal y la creatinafosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de dosificación en los pacientes adultos con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

El régimen de dosificación para CUBICIN® en pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.

3. INSTRUCCIONES DE USO

3.1. Preparación de CUBICIN® para administración

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

Nota: Para minimizar la formación de espuma, NO agite ni sacuda vigorosamente el vial durante o después de la reconstitución.

1. Desprenda la tapa flip-off de polipropileno del vial de CUBICIN® para dejar expuesta la parte central del tabique de goma.
2. Limpie la parte superior del tabique de goma con una toallita empapada en alcohol o en otra solución antiséptica y deje que se seque. Después de limpiar, no vuelva a tocar el tabique de goma e impida que entre en contacto con otra superficie.
3. Transfiera lentamente al vial de CUBICIN® el volumen adecuado de cloruro de sodio para inyección al 0,9% (10 mL para el vial de 500 mg y 7 mL para el vial de 350 mg) a través del centro del tabique de goma. Es recomendado que se utilice una aguja biselada de trasvase estéril de diámetro 21 G o menor o un dispositivo de trasvase sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
4. Asegúrese que todo el polvo de CUBICIN® se humedezca rotando suavemente el vial.
5. Deje reposar el producto humectado durante 10 minutos.
6. Gire o rote suavemente el vial durante unos minutos, el tiempo necesario para obtener una solución totalmente reconstituida.

7. Con una aguja de diámetro 21 G o menor, extraiga lentamente la solución reconstituida (50 mg de daptomicina por mL) del vial.

Adultos

Inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos

- Para una inyección IV durante un período de 2 minutos en pacientes adultos, CUBICIN® reconstituido es administrado a una concentración de 50mg/mL

Infusión Intravenosa durante un periodo de 30 minutos

- Para una infusión IV durante un período de 30 minutos en pacientes adultos, la solución reconstituida de CUBICIN® (concentración de 50mg/mL) debe diluirse adicionalmente, usando una técnica aséptica, con cloruro de sodio para inyección al 0,9%.

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infusión Intravenosa durante un periodo de 30 o 60 minutos

- Para infusión IV durante un periodo de 30 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de CUBICIN® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV de 50 mL conteniendo cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 1,67 mL/min durante el periodo de 30 minutos.
- Para infusión IV durante un periodo de 60 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de CUBICIN® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV conteniendo 25 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 0,42 mL/min durante el periodo de 60 minutos.
- **A diferencia de los pacientes adultos, CUBICIN® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)].**

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

Este producto no contiene agentes conservantes ni bacteriostáticos. La preparación de la solución intravenosa final tiene que realizarse usando una técnica aséptica. Los estudios de estabilidad han mostrado que la solución reconstituida es estable química y físicamente en el vial por 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y hasta por 48 horas si es almacenado en refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 46°F)

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

3.2. Incompatibilidades

CUBICIN® no es compatible con diluyentes que contienen dextrosa.

No use CUBICIN® en conjunto con bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® (Cardinal Health, Inc.). Los estudios de estabilidad de las soluciones de CUBICIN® almacenadas en las bombas de infusión elastoméricas ReadyMED® identificaron una impureza (2-mercaptobenzotiazol) filtrada desde este sistema de bombas a la solución de CUBICIN®.

Aparte de los nueve fármacos mencionados en la sección 3.3 [Ver 3. INSTRUCCIONES PARA USO, 3.3 *Soluciones intravenosas compatibles y otros productos medicinales*] y dado que se dispone de escasa información en materia de compatibilidad, no se deben añadir aditivos u otros medicamentos a las bolsas de infusión o los viales de dosis única de CUBICIN®, ni tampoco se deben infundir simultáneamente aditivos u otros medicamentos con CUBICIN® a través de la misma vía intravenosa. En el caso de que se utilice la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, se deberá purgar dicha línea con una solución intravenosa compatible, antes y después de la infusión con CUBICIN®.

3.3. Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles

CUBICIN® es compatible con una solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9% y lactato de Ringer para inyección.

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

PARTE II: INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

4. CONTRAINDICACIONES

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

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

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

5.2. Neumonía

CUBICIN® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que CUBICIN® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

5.3. Efectos sobre el músculo esquelético

Se han reportado elevaciones de la CPK plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con CUBICIN®.

Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben CUBICIN® para detectar la aparición de dolor muscular o debilidad, especialmente en las extremidades distales.
- En pacientes que reciben CUBICIN®, medir la concentración de CPK al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo o reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la CPK que ocurren durante el tratamiento con CUBICIN®
- En pacientes adultos con insuficiencia renal se debe monitorear tanto la función renal como la CPK más de una vez por semana.
- Suspender definitivamente la administración de CUBICIN® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la CPK por encima de 1000 U/L (aproximadamente 5 veces el límite superior normal[LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con marcadas elevaciones de la CPK, con niveles mayores a 2000 U/L ($\geq 10 \times$ LSN).
- Se debe considerar el suspender temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben CUBICIN®.

5.4. Neuropatía periférica

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

No se debe administrar CUBICIN® a los pacientes pediátricos menores de un año debido a potenciales efectos musculares, neuromusculares y/o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

5.5. Neumonía eosinofílica

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes tratados con CUBICIN®. En los casos reportados asociados a CUBICIN®, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con CUBICIN® y mejoraba cuando se discontinuó CUBICIN® y se inició la terapia con esteroides. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con CUBICIN® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de CUBICIN®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

5.6 Reacción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

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

5.7. Nefritis Tubulointersticial (TIN, por sus siglas en inglés)

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

5.8. Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han reportado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, como CUBICIN®. Si se sospecha o se confirma CDAD, puede que sea necesario discontinuar el tratamiento con CUBICIN® e instituir un tratamiento apropiado, según esté clínicamente indicado.

5.9. Persistencia o recidiva de la bacteremia/endocarditis por *S. aureus*

No se ha demostrado la eficacia de CUBICIN en pacientes con infecciones valvulares protésicas o endocarditis infecciosa del lado izquierdo por *Staphylococcus aureus*. Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes con una bacteremia/endocarditis por *S. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica pobre. Si el hemocultivo es positivo a *S. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional y una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de focos ocultos de infección. Puede que una intervención quirúrgica apropiada sea necesaria (p. ej., desbridamiento, remoción de prótesis, reemplazo de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

5.10. Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan reactivos de tromboplastinas recombinantes para el ensayo (ver 8. REACCIONES ADVERSAS, 8.3 *Interferencia con pruebas de laboratorio*).

5.11 Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, tomar las medidas apropiadas.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

6.1. Efectos de CUBICIN® sobre otros medicamentos

La interacción fármaco-fármaco de CUBICIN® en humanos adultos se estudió con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid. Daptomicina no tuvo efecto en la farmacocinética de warfarina o de probenecid, ni dichos fármacos afectaron la farmacocinética de daptomicina. Aztreonam no alteró significativamente la farmacocinética de daptomicina.

La experiencia con la administración concomitante de CUBICIN® y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de CUBICIN® con anticoagulantes distintos de warfarina. Es necesario supervisar la actividad anticoagulante en los pacientes que reciben CUBICIN® y warfarina durante los primeros días después de iniciada la terapia con CUBICIN®.

La experiencia de coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y CUBICIN® en pacientes es limitada; por lo tanto, considere suspender temporalmente el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los pacientes que reciben CUBICIN®.

A pesar de que se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante su coadministración por infusión durante un período de 30 minutos, usando una dosis de CUBICIN® de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina cuando se usa una dosis clínica de CUBICIN®. Se debe tener cautela a la hora de coadministrar CUBICIN® y tobramicina.

Daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma se pueden ver incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal.

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de CUBICIN® en mujeres embarazadas. CUBICIN® debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75mg/Kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6mg/Kg respectivamente, basado en el área de la superficie corporal) no revelaron evidencia de daño fetal a causa de daptomicina. Daptomicina puede cruzar la placenta en ratas gestantes. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, CUBICIN® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo.

7.2. Madres Lactantes

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único en humanos, CUBICIN® fue administrado diariamente por 28 días a una madre lactante a una dosis IV de 6,7 mg/Kg/día y las muestras de la leche de pecho de la paciente fueron recolectadas en un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta de daptomicina medida en la leche materna fue 0,045 mcg/mL la cual es una baja concentración. Hasta que se obtenga más experiencia se debe instruir a las mujeres que eviten amamantar a sus hijos mientras reciben tratamiento con CUBICIN®.

7.3. Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de CUBICIN® en los pacientes de 1 a 17 años, están apoyadas por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de dos estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con cSSSI y pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).

En estudios clínicos, a 372 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) se les administró CUBICIN® intravenoso. Estudios farmacocinéticos reclutaron un total de 61 pacientes pediátricos, y 256 y 55 pacientes pediátricos adicionales recibieron CUBICIN® en los estudios prospectivos de cSSSI (DAP-PEDS-07-03) y bacteremia (DAP- PEDBAC- 11-02), respectivamente.

7.4. Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosificación de CUBICIN® en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

7.5. Insuficiencia Renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda un ajuste del intervalo de dosificación de CUBICIN® para pacientes adultos con $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ incluyendo pacientes recibiendo hemodiálisis o CAPD. El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es 4mg/Kg (cSSSI) o 6mg/Kg (infecciones en la sangre de *S. aureus*) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser dosificados tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar CUBICIN® luego de completar la hemodiálisis en los días de la hemodiálisis. En pacientes adultos con insuficiencia renal, se debe monitorear tanto la función renal y la CPK más de una vez por semana.

No se requiere ajuste del intervalo de dosificación para pacientes con $CL_{CR} \geq 30\text{mL/min}$.

El régimen de dosificación de CUBICIN® en pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido [Ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.4 Insuficiencia renal].

7.6. Insuficiencia hepática

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

7.7. Género

No es necesario ajustar la dosificación basado en el género cuando se administra CUBICIN®.

7.8. Obesidad

No es necesario un ajuste de la dosificación de CUBICIN® en los pacientes obesos.

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1. Experiencia de Estudios Clínicos

En los estudios clínicos de CUBICIN®, se reportaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento. Las reacciones adversas están organizadas por la clase de órgano o sistema, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas al medicamento son reportadas en la tabla de abajo como sigue:

Muy común: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Infrecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$);

Rara: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)

Muy rara: $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$).

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Anemia	Común
Trombocitosis	Infrecuente
Eosinofilia	Infrecuente
Leucocitosis	Infrecuente
Trastornos cardíacos	
Arritmia supraventricular	Infrecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Común
Diarrea	Común
Vómito	Común
Flatulencia, hinchazón y distensión	Común
Constipación	Común
Náusea	Común
Dispepsia	Infrecuente
Distensión abdominal	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Astenia	Común
Pirexia	Común
Reacción en el sitio de infusión	Común
Escalofríos	Infrecuente
Fatiga	Infrecuente
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Raro
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías urinarias	Común
Infección fúngica	Común
Infección por Candida	Común
Fungemia	Infrecuente
Investigaciones	
Aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre	Común
Prueba anormal de la función hepática (elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP))	Común
Aumento de creatinina en sangre	Infrecuente
Aumento del índice internacional normalizado (INR)	Infrecuente
Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	Infrecuente
Prolongación del tiempo de protrombina (TP)	Raro

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperglicemia	Infrecuente
Desequilibrio electrolítico	Infrecuente
Disminución del apetito	Infrecuente
Trastornos musculo esqueléticos del tejido conectivo y huesos	
Dolor en las extremidades	Común
Debilidad muscular	Infrecuente
Dolor muscular	Infrecuente
Artralgia	Infrecuente
Calambres musculares	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Común
Dolor de cabeza	Común
Parestesia	Infrecuente
Temblor	Infrecuente
Desordenes del gusto	Infrecuente
Irritación ocular	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	Común
Insomnio	Común
Trastornos renales y urinarios	
Deterioro de la función renal incluyendo fallo renal e insuficiencia renal	Infrecuente
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Vaginitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Común
Erupción	Común
Urticaria	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Común
Hipotensión	Común
Ruborización	Infrecuente

8.2 Experiencia postmercadeo

Las siguientes reacciones adversas no incluidas arriba, han sido reportadas durante la experiencia postcomercialización a nivel mundial:

Desordenes de la sangre y sistema linfático

Trombocitopenia

Desordenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema y eosinofilia pulmonar.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*.

Investigaciones

Aumento de mioglobina, disminución en el recuento de plaquetas

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos

Rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

Trastornos renales y urinarios.

Nefritis tubulointersticial (TIN)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos

Neumonía eosinofílica

Neumonía organizada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema vesicoampollar con o sin afectación de la mucosa (Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN))

Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Pustulosis exantemática generalizada aguda

8.3. Interferencia con pruebas de laboratorio

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina causan una significativa y falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), dependiente de la concentración, y elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés). La posibilidad de un resultado de TP/INR erróneamente elevado debido a la interacción del reactivo de tromboplastina recombinante puede ser minimizado si se obtienen muestras para la evaluación del TP o el INR cerca del momento en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas valle de daptomicina. No obstante, puede que suficientes concentraciones de daptomicina estén presentes en valle para causar interacción

Si el médico se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/INR en un paciente tratado con CUBICIN®, se recomienda:

1. Repetir la evaluación del TP/INR tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de CUBICIN® (es decir, en la concentración mínima). Si el valor de TP/INR obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más elevado de lo que cabría esperar, considere utilizar otro método de evaluación del TP/INR.
2. Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/INR.

9. SOBREDOSIS

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

PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase Terapéutica

CUBICIN contiene daptomicina, un agente antibacteriano lipopéptido cíclico.

10.2 Mecanismo de Acción

Microbiología

Daptomicina pertenece a la clase de antibacterianos lipopéptidos cíclicos. Daptomicina es un producto natural que posee utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias Gram positivas. El espectro de actividad *in vitro* de daptomicina engloba las bacterias patógenas Gram positivas más clínicamente relevantes. Daptomicina mantiene potencia contra bacterias Gram positivas que son resistentes a otros antibacterianos, incluyendo cepas resistentes a meticilina, vancomicina y linezolid.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de daptomicina es distinto al de cualquier otro antibacteriano. La daptomicina se une a las membranas celulares bacterianas y causa una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida de potencial de membrana causa la inhibición de la síntesis de DNA, RNA y de proteínas, lo que resulta en la muerte celular bacteriana.

10.3 Mecanismo de Resistencia

No se comprenden por completo el/los mecanismo(s) de resistencia a daptomicina. No existen elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a daptomicina.

No existe resistencia cruzada debido a mecanismos de resistencia que sean específicos para otra clase de antibacterianos.

Se han observado reducciones emergentes en la susceptibilidad en cepas de *S. aureus* y enterococos después del tratamiento con CUBICIN.

10.4 Farmacodinamia

Relación PK/PD

Daptomicina muestra una rápida actividad bactericida dependiente de la concentración contra bacterias Gram positivas *in vitro* y en modelos animales *in vivo*.

10.5 Farmacocinética

Introducción General

La farmacocinética de daptomicina fue por lo general lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo a dosis de CUBICIN de 4 a 12 mg/Kg administradas por infusión IV durante un periodo de 30 minutos como una dosis diaria única hasta por 14 días en adultos. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron hacia la tercera dosis diaria.

Distribución

Daptomicina se une de forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (rango promedio de unión de 90 a 93%) en una forma independiente de la concentración, y a proteínas séricas con una tendencia menor (rango de unión promedio de 84 a 88%) en sujetos adultos con insuficiencia renal significativa ($CL_{CR} < 30$ mL/min o bajo diálisis). La unión a proteínas de daptomicina en sujetos adultos con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase B) fue similar a aquella en sujetos adultos sanos.

El volumen de distribución en estado estable de daptomicina en sujetos adultos sanos fue aproximadamente 0.1 L/kg e independiente de la dosis. Los estudios de distribución tisular en ratas mostraron que daptomicina parece penetrar la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria solo de forma mínima después de dosis únicas y múltiples.

Metabolismo

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

Después de la infusión de ¹⁴C-daptomicina en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada por ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, de acuerdo con la determinación por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en el plasma, y se detectaron cantidades menores de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en la orina. No se ha identificado el sitio de metabolismo.

Eliminación

La daptomicina se excreta principalmente por los riñones. Existe una secreción tubular mínima a no activa de daptomicina. En un estudio de balance de masas de sujetos adultos usando daptomicina radiomarcada, 78% de la dosis administrada se recuperó de la orina basado en la radioactividad total, mientras que la recuperación urinaria de daptomicina inalterada fue alrededor de 52% de la dosis. Alrededor de 6% de la dosis administrada se excretó en las heces con base en la radioactividad total. La depuración plasmática de daptomicina es aproximadamente de 7 a 9 mL/h/Kg, y su depuración renal es de 4 a 7 mL/h/Kg.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Después de la administración de una dosis única de 4 mg/Kg o 6 mg/Kg de CUBICIN por infusión IV durante un periodo de 30 minutos a sujetos adultos con diversos grados de insuficiencia renal, la depuración de daptomicina total fue menor y la exposición sistémica (AUC) fue mayor que en los sujetos con función renal normal. El AUC promedio para los pacientes con CL_{CR} <30 mL/min y para los pacientes con diálisis (CAPD y hemodiálisis administrada después de la diálisis) fue alrededor de 2 y 3 veces mayor, respectivamente, que para los pacientes con función renal normal.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 10 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se comparó con aquella en voluntarios adultos sanos (N=9) pareados por género, edad y peso. La farmacocinética de daptomicina no se alteró en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de daptomicina en sujetos pediátricos en 3 estudios de farmacocinética de dosis única. Después de una dosis única de 4 mg/Kg de CUBICIN, la depuración total y la vida media de eliminación de daptomicina en adolescentes (12-17 años de edad) con infección por Gram positivos fueron similares a las de los adultos. Después de una dosis única de 4 mg/Kg de CUBICIN, la depuración total de daptomicina en niños de 7-11 años de edad con infección por Gram positivos fue mayor que en

adolescentes, mientras que la vida media de eliminación fue más corta. Después de una dosis única de 4, 8, o 10 mg/Kg de CUBICIN, la depuración total y la vida media de eliminación de daptomicina en niños más jóvenes de 2-6 años de edad fueron similares en diferentes dosis; la depuración total fue mayor y la vida media de eliminación fue más corta que en adolescentes. Después de una dosis única de 6 mg/Kg de CUBICIN, la depuración y la vida media de eliminación de daptomicina en niños pequeños de 13-24 meses de edad fueron similares a las de niños más jóvenes de 2-6 años de edad que recibieron una dosis única de 4-10 mg/Kg. Los resultados de estos estudios muestran que las exposiciones (AUC) en pacientes pediátricos a través de todas las dosis son por lo general menores que aquellas en adultos a dosis comparables.

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad inclusive) con cSSSI causada por patógenos Gram positivos. Los pacientes se reclutaron en 4 grupos etarios y se administraron dosis intravenosas de CUBICIN de 5 a 10 mg/Kg una vez al día. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina (AUC_{ss} y $C_{max,ss}$) fue similar a través de diferentes grupos etarios después del ajuste de la dosis con base en el peso corporal y la edad (Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales Promedio (SD) de Daptomicina en Pacientes Pediátricos con cSSSI

Edad	Parámetros Farmacocinéticos					
	Dosis (mg/Kg)	AUC_{ss} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (mL)	CL_T (mL/h/Kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)
12 a 17 años (N=6)	5	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3.250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7 a 11 años (N=2)	7	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2 a 6 años (N=7)	9	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1 a <2 años (N=27)	10	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

AUC_{ss} , área bajo la curva de concentración –tiempo en estado estable; CL_T , depuración normalizada a peso corporal;

V_{ss} , volumen de distribución en estado estable; $t_{1/2}$, vida media terminal

*La media se calcula a partir de N=2

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad, inclusive) con SAB. Los pacientes se

reclutaron en 3 grupos etarios y se administraron dosis intravenosas de 7 a 12 mg/Kg una vez al día. Después de la administración de múltiples dosis, la exposición de daptomicina (AUC_{ss} y C_{max,ss}) fue similar a través de los diferentes grupos etarios después del ajuste de la dosis con base en el peso corporal y la edad (Tabla 4).

Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales Promedio (SD) de Daptomicina en Pacientes Pediátricos con Bacteremia

Edad	Parámetros Farmacocinéticos						
	Dosis (mg/Kg)	Duración de la infusión (min)	AUC _{ss} (mcg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (mL)	CL _T (mL/h/Kg)	C _{max,ss} (mcg/mL)
12 a 17 años (N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)
7 a 11 años (N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1.470)	15.9 (2.8)	104 (14.5)
2 a 6 años (N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

AUC_{ss}, área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estable; CL_T, depuración normalizada al peso corporal;

V_{ss}, volumen de distribución en estado estable; t_{1/2}, vida media terminal

Ningún paciente de 1 a <2 años de edad fue enrolado en el estudio. La simulación con un modelo farmacocinético poblacional demostró que el AUC_{ss} de daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a <2 años de edad que reciben 12 mg / Kg una vez al día sería comparable al de los pacientes adultos que reciben 6 mg/Kg una vez al día.

Geríátrica

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 12 sujetos sanos de edad avanzada (≥75 años de edad) y 11 adultos jóvenes sanos control (18 a 30 años de edad). Después de la administración de una dosis única de 4 mg/Kg de CUBICIN por infusión IV durante un periodo de 30 minutos, la depuración promedio total de daptomicina fue alrededor de 35% menor y el AUC promedio fue alrededor de 58% mayor en sujetos de edad avanzada que en sujetos adultos jóvenes sanos. No hubo ninguna diferencia en la C_{max}.

Género

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

Obesidad

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 6 sujetos adultos moderadamente obesos (Índice de Masa Corporal [BMI, por sus siglas en inglés, body mass index] de 25 a 39.9 Kg/m²) y 6 sujetos adultos extremadamente obesos (BMI ≥40 Kg/m²). El AUC fue alrededor

de 30% mayor en los sujetos moderadamente obesos y 31% mayor en sujetos extremadamente obesos que en los controles no obesos.

10.6 Estudios de Interacciones Farmacológicas

Estudios *in vitro* han investigado las interacciones de daptomicina con otros antibacterianos. No se ha observado antagonismo, según lo determinado por las curvas de letalidad. Se han demostrado interacciones sinérgicas *in vitro* de daptomicina con aminoglucósidos, antibacterianos β -lactámicos, y rifampicina contra algunas cepas de estafilococos (incluyendo algunas cepas resistentes a meticilina) y enterococos (incluyendo algunas cepas resistentes a vancomicina).

PARTE IV: INFORMACIÓN NO-CLÍNICA

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

En ratas y perros, la administración de daptomicina se ha asociado con efectos sobre el músculo esquelético. Sin embargo, no hubo cambios en el músculo cardíaco o liso. Los efectos musculoesqueléticos se caracterizaron por cambios degenerativos/regenerativos microscópicos y elevaciones variables en la CPK. No se observó fibrosis o rabiomólisis. Todos los efectos musculares, incluyendo cambios microscópicos, fueron completamente reversibles en un periodo de 30 días después del cese de la dosificación.

En ratas y perros adultos, se observaron efectos sobre el nervio periférico (caracterizados por degeneración axonal y con frecuencia acompañados por cambios funcionales) a dosis de daptomicina mayores a aquellas asociadas con miopatía esquelética. La reversión tanto de los efectos microscópicos y funcionales fue esencialmente completa en un periodo de 6 meses después de la dosis.

Los órganos diana de los efectos relacionados a daptomicina en perros jóvenes de 7 semanas de edad fueron músculo esquelético y nervio, los mismos órganos diana que en perros adultos. En perros jóvenes, los efectos en los nervios se observaron a concentraciones sanguíneas menores de daptomicina que en perros adultos después de 28 días de dosificación. En contraste con perros adultos, los perros jóvenes también mostraron evidencia de efectos en los nervios de la médula espinal, así como también nervios periféricos después de 28 días de dosificación. Después de una fase de recuperación de 28 días, el examen microscópico reveló recuperación completa del músculo esquelético y de los efectos en los nervios ulnares y recuperación parcial del nervio ciático y los efectos en la médula espinal. No se observaron efectos sobre los nervios en perros jóvenes después de 14 días de dosificación.

Los efectos de daptomicina se evaluaron en perros recién nacidos después de la administración IV una vez al día durante 28 días consecutivos a partir de los días post-natales (PND, por sus siglas en inglés, *post-natal day*) 4 hasta el 31 en niveles de dosificación nominales de 10 [nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, por sus siglas en inglés, *no observed adverse effect level*1)], 25, 50, y 50/75 mg/Kg/día.

A niveles de dosis de 50 y 75 mg/Kg/día con valores asociados de C_{max} y $AUC_{inf} \geq 321$ $\mu\text{g/mL}$ y ≥ 1470 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente, se observaron signos clínicos marcados de espasmo, rigidez muscular en las extremidades y deterioro en el uso de las extremidades. Las disminuciones resultantes en los pesos corporales y la condición corporal en general a dosis ≥ 50 mg/Kg/día necesitaron la discontinuación temprana por el PND19. En el nivel de dosis de 25 mg/Kg/día con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 147 $\mu\text{g/mL}$ y 717 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente, se observaron signos clínicos leves de espasmo y una incidencia de rigidez muscular sin efectos sobre el peso corporal y fueron reversibles durante un periodo de recuperación de 28 días. Estos datos indican un margen limitado entre dosis asociado con signos clínicos adversos leves contra marcados. La evaluación histopatológica no reveló ningún cambio relacionado con daptomicina en el tejido del sistema nervioso periférico y central, así como también en el músculo esquelético u otros tejidos evaluados, en cualquier nivel de dosis. No se observaron signos clínicos adversos de toxicidad para estos órganos diana de toxicidad en los perros que recibieron daptomicina a 10 mg/Kg/día, el NOAEL, con valores asociados de C_{max} y AUC_{inf} de 62 $\mu\text{g/mL}$ y 247 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente.

11.1 Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales. La daptomicina fue no mutagénica ni clastogénica en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

11.2 Reproducción

Los estudios reproductivos realizados en ratas no revelaron ningún efecto de daptomicina sobre la fertilidad o el desempeño reproductivo.

PARTE V: INFORMACIÓN QUÍMICA, DE MANUFACTURA Y CONTROLES (CMC)

12. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CUBICIN

13. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para reconstituir.

14. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

14.1 Composición

Ingrediente Activo

Daptomicina

Ingredientes Inactivos (Lista de Excipientes)

Hidróxido de sodio

14.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C.

14.3. Vida útil

Tres años a partir de la fecha de fabricación. Después de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en el vial durante 12 horas a temperatura ambiente (25 ° C) y hasta 48 horas si se conserva en refrigeración (2 a 8 ° C). La estabilidad química y física de la solución diluida en bolsas de perfusión se ha establecido en 12 horas a temperatura ambiente (25 ° C) y 48 horas si se almacena en refrigeración. El tiempo combinado de almacenamiento (solución reconstituida en vial y solución diluida en bolsa de perfusión) no debe exceder las 12 horas a temperatura ambiente (25 ° C) o las 48 horas entre 2 y 8 ° C

14.4. Disponibilidad

Este producto está disponible en caja con 1 vial equivalente a 350mg o 500mg de daptomicina

CUBICIN® 350mg: Registro sanitario No. INVIMA 2023M-0007684-R1

CUBICIN® 500mg: Registro sanitario No. INVIMA 2023M-0007685-R1

Este documento fue revisado por última vez en Diciembre de 2020.