

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Даптоміцин-Віста (Daptomycin-Vista)

Склад:

діюча речовина: daptomycin;

1 флакон містить 350 мг або 500 мг даптоміцину;

допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від світлого жовтого до світлого коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші антибактеріальні засоби.
Код АТХ J01X X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Даптоміцин – це натуральний продукт класу циклічних ліпопептидів, що проявляє активність лише щодо грампозитивних бактерій.

Даптоміцин зв'язується (у присутності іонів кальцію) з клітинними мембранами бактерій та спричиняє швидку деполяризацію мембранного потенціалу клітин як у фазі росту, так і в стаціонарній фазі. Ця втрата мембранного потенціалу спричиняє інгібіцію протеїну, ДНК та синтезу РНК, внаслідок чого гине бактеріальна клітина з її незначним лізісом.

Зв'язок фармакокінетики та фармакодинаміки.

Даптоміцин продемонстрував швидку, залежну від концентрації бактерицидну активність проти грампозитивних мікроорганізмів *in vitro* та в *in vivo* моделях на тваринах. У моделях на тваринах AUC/MIC та C_{max}/MIC корелюють з ефективністю та передбаченим знищенням бактеріальних клітин в умовах *in vivo* у разових дозах, еквівалентних дозам 4 мг/кг та 6 мг/кг 1 раз на добу у людини.

Механізми резистентності.

Поява штамів зі зниженою чутливістю до даптоміцину відзначалася, зокрема, у пацієнтів зі складними для лікування інфекціями та/або після застосування лікарського засобу протягом тривалого часу. Зокрема, повідомляли про випадки неефективності лікування пацієнтів з інфекціями *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* або *Enterococcus faecium*, у тому числі пацієнтів із бактеріємією, що супроводжувалося селекцією мікроорганізмів зі зниженою чутливістю або вираженою резистентністю до даптоміцину у період лікування. Механізм(-и) резистентності до даптоміцину ще не визначений(-і).

Граничні значення.

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC), встановлені Європейською комісією із визначення антимікробної чутливості (EUCAST) для бактерій роду *Staphylococcus* та *Streptococcus* (окрім *S. pneumoniae*), такі: чутливі при ≤ 1 мг/л та резистентні при > 1 мг/л.

Чутливість.

Поширеність резистентних видів може бути різною, залежно від географічних зон та впродовж часу для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію з

резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за порадою до експерта, якщо місцева поширеність резистентних видів така, що доцільність застосування лікарського засобу є сумнівною, принаймні для лікування деяких типів інфекцій.

Зазвичай чутливі види:

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus haemolyticus.

Коагулазонегативні стафілококи:

*Streptococcus agalactiae**

Streptococcus dysgalactiae підвид *equisimilis**

*Streptococcus pyogenes**

Стрептококи групи G:

Clostridium perfringens.

Peptostreptococcus spp.

Мікроорганізми, яким притаманна резистентність:

Грамнегативні мікроорганізми.

*Види, активність щодо яких була належним чином доведена у ході клінічних досліджень.

Клінічна ефективність для дорослих.

Відомо, що у ході двох клінічних досліджень з участю дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин 36 % пацієнтів, які отримували даптоміцин, відповідали критеріям синдрому системної запальної реакції (SIRS). Найчастішим типом інфекції була ранова інфекція (38 % пацієнтів), а у 21 % пацієнтів спостерігалися великі абсцеси. Таку обмеженість популяції пацієнтів, які проходили лікування, слід взяти до уваги при прийнятті рішення щодо застосування даптоміцину.

Існують дані рандомізованого контрольованого відкритого дослідження з участю 235 пацієнтів з бактеріємією, зумовленою *Staphylococcus aureus* (тобто при отриманні принаймні однієї позитивної культури *Staphylococcus aureus* крові до введення першої дози). Відомо, що 19 із 120 пацієнтів, які отримували даптоміцин, відповідали критеріям діагностики правостороннього інфекційного ендокардиту (RIE). Із цих 19 пацієнтів 11 були інфіковані метицилінчутливими та 8 - метицилінрезистентними штамми *Staphylococcus aureus*. Частота успішних результатів у пацієнтів із RIE наведена у таблиці.

Групи пацієнтів	Даптоміцин	Препарат порівняння	Відмінності у результатах
	n/N (%)	n/N (%)	Rates (95 % ДІ)
Популяція з призначенням лікуванням			
Правосторонній інфекційний ендокардит	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
Лікування згідно з протоколом			
Правосторонній інфекційний ендокардит	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Повідомлялося про те, що неефективність лікування, зумовлена стійкою або рецидивуючою інфекцією *Staphylococcus aureus*, спостерігалася у 19 із 120 (15,8 %) пацієнтів групи прийому даптоміцину, 9 із 53 (16,7 %) пацієнтів групи прийому ванкоміцину та 2 із 62 (3,2 %) пацієнтів, які отримували напівсинтетичний пеніцилін з антистафілоковою активністю. Серед пацієнтів, у яких відзначалася неефективність лікування, 6 пацієнтів із групи прийому даптоміцину та 1 із групи прийому ванкоміцину були інфіковані *Staphylococcus aureus*, що зумовило підвищення MIC даптоміцину під час або після лікування. Більшість пацієнтів, у яких відзначалася неефективність лікування у зв'язку зі стійкою або рецидивуючою інфекцією, спричиненою *Staphylococcus aureus*,

мали глибоко локалізовані вогнища інфекції та не отримали необхідного хірургічного втручання.

Клінічна ефективність у дітей.

Існують дані дослідження DAP-PEDS-07-03, що оцінювало безпеку та ефективність даптоміцину у дітей віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ШМТ), спричиненим грамполозитивними патогенами.

Пацієнтів зараховували за поетапним підходом до чітко визначених вікових груп і вони отримували залежні від віку дози один раз на день протягом 14 днів:

- Вікова група 1 (n = 113): від 12 до 17 років отримували даптоміцин у дозі 5 мг/кг або стандартний препарат порівняння;
- Вікова група 2 (n = 113): від 7 до 11 років отримували даптоміцин у дозі 7 мг/кг або стандартний препарат порівняння;
- Вікова група 3 (n = 125): від 2 до 6 років, які отримували даптоміцин у дозі 9 мг/кг або стандартний препарат порівняння;
- Вікова група 4 (n = 45): від 1 до <2 років отримували даптоміцин у дозі 10 мг/кг або стандартний препарат порівняння.

Первинною метою дослідження була оцінка безпеки лікування. Вторинною метою була оцінка ефективності внутрішньовенного введення доз даптоміцину, залежно від віку, порівняно зі стандартною терапією. У дослідження було включено загалом 389 пацієнтів, у тому числі 256 пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 133 пацієнти, які отримували стандартне лікування.

У всіх популяціях показники клінічної ефективності були співставними у групі лікування даптоміцином та групі стандартної терапії, що підтверджувало первинний аналіз ефективності у групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримували не менше однієї дози досліджуваного лікарського засобу» (ITT).

Короткий опис клінічних результатів, визначених спонсором:

	Показник загальної клінічної ефективності ^a у дітей із ШМТ		
	даптоміцин n/N (%)	стандартний препарат порівняння n/N (%)	% різниця
Намір лікувати	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2.0
Змінений намір лікувати	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0.9
Клінічно оцінюється	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1.5
Мікробіологічно оцінюваний	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1.8

Загальний коефіцієнт терапевтичної відповіді даптоміцину та стандартної терапії був аналогічним для лікування при інфекціях, спричинених MRSA, MSSA та *Streptococcus pyogenes* (див. таблицю нижче; популяція, придатна до мікробіологічної оцінки); частота реакцій становила > 94 % для обох груп лікування серед цих поширених збудників.

Підсумок терапевтичної відповіді за типом збудника базової лінії (популяція ME):

Збудник	Показник загальної клінічної ефективності ^a у дітей із ШМТ	
	Даптоміцин	Препарат порівняння
Метицилін-чутливий <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a – Кількість пацієнтів, які досягли клінічного успіху (клінічний відгук «Виліковування» або «Покращення») та мікробіологічного успіху (патогенна відповідь рівня «Ерадикація» або «Імовірна ерадикація»), визначалась як показник загальної клінічної ефективності.

Існують дані дослідження DAP-PEDVAC-11-02, що оцінювало безпеку та ефективність даптоміцину у дітей віком від 1 до 17 років з бактеріємією, спричиненою золотистим стафілококом.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 до наступних вікових груп та отримали залежні від віку дози один раз на день протягом 42 днів:

- Вікова група 1 (n = 21): від 12 до 17 років, які отримували даптоміцин у дозі 7 мг/кг або стандартний препарат порівняння;
- Вікова група 2 (n = 28): від 7 до 11 років, які отримували даптоміцин у дозі 9 мг/кг або стандартний препарат порівняння;
- Вікова група 3 (n = 32): від 1 до 6 років, які отримували даптоміцин у дозі 12 мг/кг або стандартний препарат порівняння;

Первинною метою дослідження була оцінка безпеки внутрішньовенного введення даптоміцину порівняно із стандартним лікуванням антибіотиками. Вторинними завданнями були: клінічний результат на основі оцінки клінічної відповіді експертом, який проводить оцінку у сліпому дослідженні; покращення під час проведення тесту; мікробіологічна відповідь на основі визначення базового початкового рівня зараження збудником під час оцінки виліковування.

У всіх популяціях показники клінічної ефективності були співставними у групі даптоміцину та групі стандартного лікування.

Всього в дослідженні брали участь 81 суб'єкт, включаючи 55 суб'єктів, які отримували даптоміцин, та 26 суб'єктів, які отримували стандартне лікування. Пацієнти віком від 1 до 2 років не були включені в дослідження. У всіх популяціях показники клінічного успіху були порівняними у групі даптоміцину та групи лікування стандартним препаратом порівняння.

Підсумки визначення клінічної ефективності за оцінкою виліковування експертом, який проводить оцінку у сліпому дослідженні:

	Клінічна ефективності у дітей з ПШМТ		
	Даптоміцин n/N(%)	Препарат порівняння n/N(%)	різниця відсоткових значень
Пацієнти із модифікованим лікуванням	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Пацієнти із модифікованим лікуванням за даними мікробіологічного дослідження	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Придатні до клінічної оцінки	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Мікробіологічна ефективність за оцінкою виліковування для пацієнтів, які застосовували даптоміцин та стандартну терапію, при інфекціях, спричинених MRSA та MSSA, представлена у таблиці нижче (мікробіологічно модифікована популяція ІТТ):

Збудник	Мікробіологічний рівень ефективності у дітей з ПШМТ n/N(%)	
	Даптоміцин	Препарат порівняння
Метицилін-чутливий <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100 %)
Метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100 %)

Фармакокінетика.

Фармакокінетика даптоміцину є в цілому лінійною та не залежить від дози в діапазоні від 4 до 12 мг/кг при введенні один раз на добу у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії тривалістю до 14 днів у здорових добровольців. Стійка терапевтична концентрація досягається на третій день.

Даптоміцин, що вводиться у вигляді 2-хвилинної внутрішньовенної ін'єкції, також виявляє пропорційну дозі фармакокінетику у затвердженому діапазоні терапевтичних доз від 4 до 6 мг/кг. Подібна експозиція (AUC та C_{max}) була продемонстрована у здорових дорослих осіб після введення даптоміцину у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії або у вигляді 2-хвилинної внутрішньовенної ін'єкції.

Дослідження на тваринах показали, що даптоміцин не всмоктується значною мірою після перорального прийому.

Розподіл.

Рівноважний об'єм розподілу даптоміцину становив приблизно 0,1 л/кг у здорових дорослих добровольців та не залежав від дози. У дослідженнях розподілу в тканинах щурів показано, що даптоміцин незначною мірою проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри при одноразових та багаторазових застосуваннях.

Даптоміцин оборотно зв'язується з білками плазми крові, незалежно від концентрації. У здорових добровольців та пацієнтів, які отримували даптоміцин, зв'язування з білками крові в середньому близько 90 %, у тому числі у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Біотрансформація.

У ході дослідження *in vitro* продемонстровано, що даптоміцин не метаболізується мікосомами печінки людини. У дослідженнях *in vitro* визначено, що даптоміцин не індукує та не інгібує активність таких ізоформ CYP людини: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Малоімовірно, що даптоміцин пригнічуватиме чи індукуватиме метаболізм лікарських засобів, що метаболізуються системою P₄₅₀.

Після інфузії ¹⁴C-міченого даптоміцину здоровим добровольцям рівень радіоактивності плазми крові дорівнював рівню концентрації, яка була визначена методом мікробіологічного аналізу. Неактивні метаболіти були визначені у сечі за різницею між загальними концентраціями радіоактивних сполук та концентраціями мікробіологічно активних сполук. У ході окремого дослідження не було виявлено метаболітів у плазмі крові та невелика кількість трьох окислених метаболітів, а також одна невизначена сполука була виявлена у сечі. Локалізація метаболізму не визначена.

Виведення.

Даптоміцин виводиться переважно нирками. Супутнє застосування пробенециду та даптоміцину не впливало на фармакокінетику даптоміцину в людей, що вказує на мінімально активну канальцеву секрецію даптоміцину або її відсутність.

Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс даптоміцину становить приблизно від 7 до 9 мл/год/кг, а нирковий кліренс – від 4 до 7 мл/год/кг.

При використанні радіоактивної мітки 78 % застосованої дози виділялося з сечею, при цьому приблизно 50 % діючої речовини виділялося в незміненому стані. Приблизно 5 % застосованої дози виводилося з калом.

Особливі популяції.

Пацієнти літнього віку.

Після введення однократної внутрішньовенної дози даптоміцину 4 мг/кг протягом 30 хвилин середній загальний кліренс даптоміцину становив приблизно 35 % від середнього, а значення AUC_{0-∞} приблизно на 58 % вище, ніж у людей літнього віку (≥75 років) порівняно з показниками у здорових молодих пацієнтів (віком від 18 до 30 років). Відмінностей у C_{max} не було. Зазначені відмінності, швидше за все, зумовлені нормальним зниженням функції нирок, яке спостерігається у геріатричній популяції. Немає потреби в коригуванні дози в пацієнтів літнього віку. Однак слід оцінювати функцію нирок та зменшувати дозу, якщо є дані про тяжке порушення функції нирок.

Діти (віком від 1 до 17 років).

Відомо, що фармакокінетику даптоміцину у дітей оцінювали у трьох фармакокінетичних дослідженнях. Підтверджено, що після однократної дози даптоміцину 4 мг/кг загальний кліренс, нормалізований за масою тіла, та період напіввиведення даптоміцину у підлітків (віком 12–17 років) із грампозитивною інфекцією були подібними до дорослих. Після однократної дози даптоміцину 4 мг/кг загальний кліренс даптоміцину у дітей віком від 7 до 11 років із грампозитивною інфекцією був вищим, ніж у підлітків, тоді як період напіввиведення був коротшим. Після введення однократної дози даптоміцину 4, 8 або 10 мг/кг загальний кліренс та період напіввиведення даптоміцину у дітей віком 2–6 років були подібними в різних дозах; загальний кліренс був вищим, а період напіввиведення був коротшим, ніж у підлітків.

Після введення однократної дози 6 мг/кг даптоміцину кліренс та період напіввиведення даптоміцину у дітей 13-24-місячного віку були подібні до таких у дітей віком 2-6 років, які отримували разову дозу 4-10 мг/кг. Згідно з результатами цих досліджень відомо, що площа під фармакокінетичною кривою (AUC) у дітей при застосуванні будь-яких терапевтичних доз, як правило, нижча, ніж у дорослих у порівнянних дозах.

Діти з ШМТ.

Існують дані дослідження Фази 4 (DAP-PEDS-07-03), яке було проведено з метою оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики застосування даптоміцину у дітей (віком від 1 до 17 років включно) із ШМТ, спричиненим грампозитивними патогенами. Фармакокінетика даптоміцину у пацієнтів згідно з даними дослідження узагальнена в таблиці. Після введення кількох доз вплив даптоміцину був подібним у різних вікових групах після коригування дози залежно від маси тіла та віку. Концентрації у плазмі крові, які досягаються введенням таких доз, відповідали таким, які були досягнуті в дослідженні з участю дорослих із ШМТ (після введення 4 мг/кг один раз на добу).

Середні значення (стандартні відхилення) параметрів фармакокінетики даптоміцину в дітей із ШМТ (віком від 1 до 17 років) за даними дослідження DAP-PEDS-07-03:

Вік	12-17 років (N=6)	7-11 років (N=2) ^a	2-6 років (N=7)	1 до <2 років (N=30) ^b
Доза/Час введення	5 мг/кг 30 хвилин	7 мг/кг 30 хвилин	9 мг/кг 60 хвилин	10 мг/кг 60 хвилин
AUC _{0-∞} (мкг*год/мл)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (мкг/мл)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Уявний період напіввиведення (год)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Кліренс/маса (CL/wt) (мл/год/кг)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Примітка: фармакокінетичні параметри визначали за некомпартментним аналізом.

^a Індивідуальні значення, про які повідомляли за даними лише двох пацієнтів у цій віковій категорії, щодо яких отримані фармакокінетичні зразки для можливості проведення фармакокінетичного аналізу; AUC, t_{1/2} та CL/wt могли бути визначені тільки для одного із двох пацієнтів.

^b Фармакокінетичний аналіз проведений із застосуванням об'єднаного фармакокінетичного профілю із середніми концентраціями серед пацієнтів у кожній часовій точці.

Діти з бактеріємією, спричиненою Staphylococcus aureus

Згідно з даними дослідження Фази 4 (DAP-PEDBAC-11-02), проведеного з метою оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики даптоміцину у дітей (віком від 1 до 17 років включно) із бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus*, було узагальнено фармакокінетику даптоміцину (див. таблицю нижче). Після введення декількох доз, вплив даптоміцину був подібним у різних вікових групах після коригування дози залежно від маси тіла та віку. Концентрації у плазмі крові, які досягаються введенням цих доз, відповідали тим, які досягалися у дослідженні з участю дорослих із бактеріємією,

спричиненою *Staphylococcus aureus* (після введення 6 мг/кг один раз на добу).

Віковий діапазон	12-17 років (N=13)	7-11 років (N=19)	1-6 років (N=19)*
Доза/Час введення	7 мг/кг 30 хвилин	9 мг/кг 30 хвилин	12 мг/кг 60 хвилин
AUC _{0-24год} (мкг*год/мл)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (мкг/мл)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Уявний період напіввиведення (год)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Кліренс/маса (CL/wt) (мл/год/кг)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

*Середні значення (стандартні відхилення) розраховані для пацієнтів віком 2–6 років, оскільки в дослідження не включали пацієнтів віком від 1 до <2 років. За допомогою симуляції із застосуванням популяційної фармакокінетичної моделі продемонстровано, що AUC_{ss} (площа під фармакокінетичною кривою в рівноважному стані) даптоміцину у педіатричних пацієнтів віком від 1 до <2 років, яким його вводили в дозі 12 мг/кг один раз на добу, є порівняною із такою в дорослих пацієнтів, яким вводили 6 мг/кг на добу.

Пацієнти з надлишковою масою тіла.

Порівняно з пацієнтами, які не страждають на ожиріння, системна експозиція даптоміцину збільшувалася на 28 % у пацієнтів із середньою надмірною масою тіла (індекс маси тіла 25-40 кг/м²) та на 42 % у пацієнтів з екстремальною надмірною масою тіла (індекс маси тіла більше 40 кг/м²). Проте коригування дози з урахуванням надмірної маси тіла пацієнта не потрібне.

Стать.

Жодних істотних відмінностей у фармакокінетиці даптоміцину залежно від статі пацієнта не спостерігалось.

Ниркова недостатність.

Після однократного введення даптоміцину в дозі 4 мг/кг або 6 мг/кг протягом 30 хвилин дорослим пацієнтам з різним ступенем порушення функції нирок, загальний кліренс даптоміцину знижувався, а системний вплив (AUC) збільшувався, ниркова функція (кліренс креатиніну) знижувалась.

Виходячи із даних фармакокінетики та моделювання, показник AUC даптоміцину на першу добу після застосування дози 6 мг/кг у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, був у 2 рази вищий, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, які отримали ту саму дозу. На другу добу після введення 6 мг/кг пацієнтам, які перебували на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, показник AUC даптоміцину був приблизно в 1,3 рази вищий, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок після другої дози 6 мг/кг. З огляду на це рекомендується, щоб пацієнти, які перебувають на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, отримували даптоміцин 1 раз на 48 годин у дозі, рекомендованій для лікування відповідного виду інфекції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Режим дозування даптоміцину для педіатричних пацієнтів із порушеннями функції нирок не встановлений.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) не потрібне коригування дози даптоміцину. Немає даних щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю). Тому слід з обережністю застосовувати даптоміцин таким пацієнтам.

Клінічні характеристики.

Показання.

Даптоміцин-Віста показаний для лікування наступних інфекцій (див. розділи

«Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»):

- у дорослих та дітей (віком від 1 до 17 років) з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ШМТ);
- у дорослих пацієнтів з правостороннім інфекційним ендокардитом (ІЕ), спричиненим *Staphylococcus aureus*, при прийнятті рішення щодо застосування даптоміцину рекомендується брати до уваги чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних засобів, рішення повинно ґрунтуватися на рекомендаціях експертів. (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»);
- у дорослих та дітей (віком від 1 до 17 років) із бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus*. У дорослих застосування при бактеріємії повинно бути пов'язане із правостороннім ІЕ або з ускладненими ШМТ, тоді як у дітей – лише з ускладненими ШМТ.

Даптоміцин активний лише щодо грампозитивних бактерій (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У випадку змішаних інфекцій при підозрі на грамнегативні та/або певні типи анаеробних бактерій, Даптоміцин-Віста слід застосовувати разом з відповідними антибактеріальними препаратами. Слід враховувати інструкції для медичного застосування антибактеріальних лікарських засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до даптоміцину або до будь-якої із допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Дорослим даптоміцин можна вводити внутрішньовенно у вигляді інфузії протягом 30 хвилин або у вигляді ін'єкції протягом 2 хвилин. Даптоміцин не слід вводити у вигляді двохвилинної ін'єкції дітям. Дітям віком від 7 до 17 років необхідно приймати даптоміцин, який слід вводити протягом 30 хвилин. Дітям віком від 7 років, які отримували дозу 9-12 мг/кг, даптоміцин слід вводити протягом 60 хвилин. Даптоміцин застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії і вводити протягом 30 хвилин.

Приготування розчину для інфузій потребує додаткового розведення, як описано нижче. *Даптоміцин, що вводиться у вигляді 30- або 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії.* Концентрацію 50 мг/мл розчину даптоміцину з флакону 350 мг отримують шляхом відновлення вмісту флакону в 7 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій. Концентрацію 50 мг/мл розчину даптоміцину з флакону 500 мг отримують шляхом відновлення вмісту флакону в 10 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій. Для розчинення ліофілізованого продукту потрібно приблизно 15 хвилин. Повністю готовий продукт повинен бути прозорим і може мати кілька маленьких бульбашок або піни по краю флакона.

Приготування розчину для ін'єкції та інфузії з порошку даптоміцину (флакон 350 мг). Відновлювати ліофілізований даптоміцин необхідно в асептичних умовах.

Для приготування розчину даптоміцину 350/500 мг для внутрішньовенної інфузії необхідно виконувати такі інструкції:

1. Видалити поліпропіленовий ковпачок так, щоб центральна частина гумової пробки була вільною. Відібрати 7 мл (для даптоміцину 350 мг) або 10 мл (для даптоміцину 500 мг) розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій у шприц та повільно ввести вміст через центр гумової пробки у флакон, направивши голку на стінку флакона.
2. Флакон слід обережно повертати, щоб забезпечити повне змочування препарату, а потім дати постояти 10 хвилин.
3. Потім флакон слід обережно повертати/перевертати протягом декількох хвилин до отримання прозорого відновленого розчину. Енергійного струшування/збовтування необхідно уникати, щоб запобігти спінюванню препарату.
4. Відновлений розчин слід ретельно оглянути, щоб переконатися, що препарат перейшов у розчин, та візуально перевірити на відсутність твердих часток перед

застосуванням. Діапазон кольору відновленого розчину даптоміцину може бути від блідо-жовтого до світло-коричневого.

5. Відновлений розчин потрібно розбавити розчином натрію хлориду 0,9 % (стандартний об'єм 50 мл).

6. Перевернути флакон, щоб дати розчину перетекти до пробки. Використовуючи новий шприц, вставити голку у перевернутий флакон. Під час набирання розчину у шприц, тримаючи флакон перевернутим, край голки розмістити у флаконі в найнижчій частині розчину. Перед видаленням голки із флакона потягнути поршень назад у кінець шприца, щоб вибрати весь розчин із перевернутого флакона.

7. Замінити голку на нову для внутрішньовенної інфузії.

8. Видалити повітря, великі бульбашки та будь-який надлишок розчину, щоб отримати потрібну дозу.

9. Відновлений та розведений розчин потрібно ввести шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Розчин для інфузії, що містить даптоміцин, сумісний з такими лікарськими засобами як азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, гентаміцин, флуконазол, левофлоксацин, допамін, гепарин та лідокаїн.

Флакони Даптоміцин-Віста призначені тільки для одноразового застосування.

З мікробіологічної точки зору, лікарський засіб слід застосовувати одразу після відновлення. Будь-який невикористаний лікарський засіб та всі відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Даптоміцин, що вводиться у вигляді двохвилинної внутрішньовенної ін'єкції (лише дорослим пацієнтам).

Не слід застосовувати для відновлення даптоміцину воду для внутрішньовенної ін'єкції. Даптоміцин слід розчиняти лише натрію хлоридом 9 мг/мл (0,9 %).

Концентрацію 50 мг/мл порошку даптоміцину 350 мг для ін'єкцій отримують шляхом відновлення ліофілізованого продукту 7 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій.

Концентрацію 50 мг/мл даптоміцину 500 мг порошку для ін'єкцій отримують шляхом відновлення ліофілізованого продукту з 10 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій.

Для розчинення ліофілізованого продукту потрібно приблизно 15 хвилин. Повністю готовий продукт виявиться прозорим і може мати кілька маленьких бульбашок або піни по краю флакона.

Для приготування даптоміцину 350/500 мг для двохвилинної внутрішньовенної ін'єкції необхідно виконувати такі інструкції:

1. Видалити поліпропіленовий ковпачок так, щоб центральна частина гумової пробки була вільною. Відібрати 7 мл (для даптоміцину 350 мг) або 10 мл (для даптоміцину 500 мг) розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій у шприц та повільно ввести вміст через центр гумової пробки у флакон, направивши голку на стінку флакона.

2. Флакон слід обережно повертати, щоб забезпечити повне змочування препарату, а потім дати постояти 10 хвилин.

3. Потім флакон слід обережно повертати/перевертати протягом декількох хвилин до отримання прозорого відновленого розчину. Енергійного струшування/збовтування необхідно уникати, щоб запобігти спінюванню препарату.

4. Відновлений розчин слід ретельно оглянути, щоб переконатися, що препарат перейшов у розчин, та візуально перевірити на відсутність твердих часток перед застосуванням. Діапазон кольору відновленого розчину даптоміцину може бути від блідо-жовтого до світло-коричневого.

5. Відновлений розчин потрібно розбавити хлоридом натрію 9 мг/мл (0,9 %) (стандартний об'єм 50 мл).

6. Перевернути флакон, щоб дати розчину перетекти до пробки. Використовуючи новий шприц, вставити голку у перевернутий флакон. Під час набирання розчину у шприц, тримаючи флакон перевернутим, край голки розмістити у флаконі в найнижчій частині розчину. Перед видаленням голки із флакона потягнути поршень назад у кінець шприца, щоб вибрати весь розчин із перевернутого флакона.

7. Замінити голку на нову для внутрішньовенної ін'єкції.

8. Видалити повітря, великі бульбашки та будь-який надлишок розчину, щоб отримати потрібну дозу.

9. Відновлений та розведений розчин потрібно ввести шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 2 хвилин.

Флакони Даптоміцин-Віста призначені для одноразового використання.

З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати одразу після відновлення. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Даптоміцин практично не піддається метаболізму, опосередкованому цитохромом P₄₅₀ (CYP 450). Малоімовірно, що даптоміцин буде пригнічувати або стимулювати метаболізм лікарських засобів, що метаболізуються системою P₄₅₀.

Вивченими є лікарські взаємодії даптоміцину з азтреонамом, тобраміцином, варфарином та пробенецидом. Даптоміцин не впливає на фармакокінетику варфарину або пробенециду, і ці лікарські засоби також не змінювали фармакокінетику даптоміцину. Фармакокінетика даптоміцину не зазнавала значної зміни під дією азтреонаму. Хоча невеликі зміни фармакокінетики даптоміцину та тобраміцину спостерігалися при одночасному застосуванні у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин із даптоміцином у дозі 2 мг/кг, зміни не були статистично значущими. Взаємодія між даптоміцином та тобраміцином при затвердженій дозі даптоміцину невідома. Слід приділяти увагу в разі, якщо даптоміцин застосовувати разом із тобраміцином. Досвід супутнього застосування даптоміцину та варфарину обмежений. Дослідження застосування даптоміцину з іншими антикоагулянтами, окрім варфарину, не проводили. У перші кілька днів після початку терапії даптоміцином у пацієнтів, які отримують даптоміцин та варфарин, слід проводити моніторинг антикоагулянтної активності. Досвід одночасного застосування даптоміцину з іншими лікарськими засобами, що можуть спричинити міопатію (наприклад з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази), обмежений. Однак іноді відзначалося підвищення рівнів креатинфосфокінази (КФК) і випадків рабдоміолізу у пацієнтів, які приймають один із цих лікарських засобів на тлі терапії даптоміцином. Рекомендовано, якщо це можливо, тимчасово припинити застосування інших лікарських засобів, здатних спричинити міопатію, у період лікування даптоміцином, окрім випадків, коли користь від супутнього застосування перевищує ризик. Якщо одночасного застосування уникнути неможливо, слід перевіряти рівні КФК частіше ніж 1 раз на тиждень і пацієнти повинні уважно стежити за будь-якими ознаками або симптомами, що можуть свідчити про міопатію.

Даптоміцин виводиться переважно шляхом ниркової фільтрації, тому його плазмові рівні можуть бути підвищеними при супутньому застосуванні лікарських засобів, що зменшують ниркову фільтрацію (наприклад нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів циклооксигенази-2). Крім того, при одночасному застосуванні може бути фармакодинамічна взаємодія через адитивні ефекти на нирки. Тому рекомендована обережність при застосуванні даптоміцину з будь-яким іншим лікарським засобом, здатним зменшувати ниркову фільтрацію.

У період постмаркетингового спостереження були зареєстровані випадки взаємодії даптоміцину та певних реагентів, що застосовуються при деяких методах визначення протромбінового часу/міжнародного нормалізованого співвідношення (ПЧ/МНС).

Така взаємодія призводила до помилкових результатів: збільшення ПЧ та підвищення МНС. Якщо у пацієнтів, які приймають даптоміцин, спостерігаються незрозумілі відхилення від норми ПЧ/МНС, слід врахувати можливість взаємодії *in vitro* при проведенні лабораторних аналізів. Вірогідність помилкових результатів можна мінімізувати, якщо брати зразки для визначення ПЧ або МНС приблизно у час найменшої концентрації даптоміцину у плазмі крові.

Особливості застосування.

Загальні.

Якщо після початку терапії даптоміцином визначено іншу локалізацію інфекції в організмі, окрім ускладненої інфекції шкіри та підшкірних тканин або правостороннього інфекційного ендокардиту, слід розглянути застосування альтернативної антибактеріальної терапії, ефективної для лікування такого типу інфекції. *Анафілаксія/реакції гіперчутливості.* При застосуванні даптоміцину повідомляли про анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості. У разі виникнення алергічної реакції на даптоміцин його застосування слід припинити та призначати належну терапію. *Пневмонія.* Клінічні дослідження показали, що даптоміцин не є ефективним для лікування пневмоній. Отже, даптоміцин не показаний для лікування пневмоній.

Правосторонній інфекційний ендокардит (ІЕ), спричинений Staphylococcus aureus. Клінічні дані щодо застосування даптоміцину для лікування правостороннього інфекційного ендокардиту (ІЕ), спричиненого *Staphylococcus aureus*, обмежені лише 19 дорослими пацієнтами. Безпека та ефективність застосування даптоміцину у дітей віком до 18 років із правостороннім інфекційним ендокардитом (ІЕ), спричиненим *Staphylococcus aureus*, не встановлені. Ефективність даптоміцину у пацієнтів з інфекціями протезного клапана або з лівостороннім інфекційним ендокардитом, спричиненим *Staphylococcus aureus*, не виявлена.

Глибоко локалізовані інфекції.

Пацієнтам з глибоко локалізованою інфекцією якнайшвидше потрібно надати необхідну хірургічну допомогу (хірургічна обробка рани, видалення протезів, хірургічна заміна клапана тощо).

Інфекції, спричинені ентерококами.

Немає достатніх доказів можливої клінічної ефективності даптоміцину проти інфекцій, спричинених ентерококами, в тому числі *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium*. Крім того, не було визначено режими дозування даптоміцину, що можуть бути доцільними для лікування ентерококових інфекцій із бактеріємією або без неї. Були зафіксовані випадки неефективного лікування даптоміцином ентерококових інфекцій, які переважно супроводжувалися бактеріємією. Іноді неефективність лікування була пов'язана з виділенням мікроорганізмів зі зниженою чутливістю або вираженою резистентністю до даптоміцину.

Нечутливі мікроорганізми.

Застосування антибіотиків може зумовити розвиток резистентних до даптоміцину мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає протягом терапії, необхідно вжити відповідних заходів.

Діарея, асоційована з Clostridium difficile.

На тлі застосування даптоміцину повідомляли про діарею, асоційовану з *Clostridium difficile* (CDAD) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, є підозрюваною або підтвердженою, застосування даптоміцину, можливо, доведеться припинити і розпочати відповідне лікування за клінічними показаннями.

Вплив лікарського засобу на дані лабораторних досліджень.

Помилкове подовження протромбінового часу (ПЧ) та підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) були виявлені при застосуванні для аналізу певних рекомбінантних тромбoplastинових реагентів.

Креатинфосфокіназа та міопатія.

Повідомляли про збільшення у плазмі рівнів креатинфосфокінази (КФК, ММ-ізоензим), що асоціюється з м'язовими болем та/або слабкістю, а також про випадки міозиту, міоглобінемії та рабдоміолізу. Помітне зростання рівнів КФК у плазмі крові, що перевищували верхню межу норми (ВМН) у 5 разів і більше, без симптомів з боку м'язів, частіше відзначалося у ході клінічних досліджень у пацієнтів, яким призначали даптоміцин (1,9%), ніж у тих, хто отримував препарати порівняння (0,5%).
Рекомендовано:

- плазмові рівні КФК вимірювати перед початком лікування та регулярно через однакові проміжки часу (принаймні 1 раз на тиждень) під час терапії у всіх пацієнтів;
- КФК вимірювати частіше (наприклад кожні 2-3 дні щонайменше протягом перших двох тижнів лікування) у пацієнтів, яким загрожує підвищений ризик розвитку міопатії. Наприклад, пацієнти з будь-яким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв), у тому числі ті, які знаходяться на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, та пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що, як відомо, здатні спричинити міопатію (наприклад інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, фібрати та циклоспорин).

Не можна виключати, що у пацієнтів із рівнями КФК, більше ніж у 5 разів вищими за верхню межу норми, перед початком лікування може бути підвищений ризик подальшого збільшення рівня КФК під час застосування даптоміцину. Це слід мати на увазі, починаючи терапію даптоміцином, і якщо даптоміцин застосовується, моніторинг рівня КФК у цих пацієнтів слід проводити частіше ніж 1 раз у тиждень.

Даптоміцин не слід застосовувати пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби, здатні спричинити міопатію, окрім випадків, коли вважається, що користь для пацієнта більша за ризик.

Пацієнтів потрібно регулярно обстежувати у період лікування щодо будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

Рівні КФК слід перевіряти кожні 2 дні в усіх пацієнтів, у яких розвинувся м'язовий біль, болючість, слабкість або судоми невідомої етіології. При наявності непояснених м'язових симптомів потрібно припинити застосування даптоміцину, якщо рівень КФК більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.

Периферична нейропатія.

Потрібно ретельно контролювати пацієнтів протягом лікування на наявність симптомів нейропатії, а також потрібно визначити необхідність відміни даптоміцину.

Діти.

Дітям віком до 1 року не слід вводити даптоміцин через ризик потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову системи (периферичну та/або центральну), який спостерігався у новонароджених собак.

Еозинофільна пневмонія.

Повідомляли про випадки еозинофільної пневмонії у пацієнтів, які отримують даптоміцин. У більшості випадків, пов'язаних із застосуванням даптоміцину, у пацієнтів розвивалися гарячка, задишка з гіпоксичною дихальною недостатністю та дифузні інфільтрати в легенях. Більшість випадків спостерігалася після більш ніж 2 тижнів лікування даптоміцином з позитивною динамікою після відміни даптоміцину і призначення стероїдної терапії. Повідомляли про рецидиви еозинофільної пневмонії при повторному призначенні лікарського засобу. Пацієнти з такими симптомами під час прийому даптоміцину потребують негайного медичного обстеження, в тому числі у разі необхідності - бронхоальвеолярного лаважу, для виключення інших причин (наприклад бактеріальної інфекції, грибкової інфекції, паразитів, інших лікарських засобів). Слід негайно відмінити даптоміцин і у разі необхідності розпочати лікування системними стероїдами.

Важкі шкірні побічні реакції.

Важкі шкірні побічні реакції, включаючи лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та везикулобульозний висип із ураженням слизової оболонки або без неї (синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний результат, зафіксовано повідомлення при застосуванні даптоміцину (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення даптоміцину пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми важких шкірних реакцій та ретельно контролювати їх стан. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, застосування даптоміцину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Якщо під час застосування даптоміцину у пацієнта виникла важка шкірна побічна реакція, лікування даптоміцином слід припинити і повторно не починати цьому пацієнту.

Тубулоінтерстиціальний нефрит.

У постмаркетинговому досвіді застосування даптоміцину повідомлялося про тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН). Пацієнти, у яких під час прийому даптоміцину розвиваються лихоманка, висип, еозинофілія та/або виникає нова або погіршується ниркова недостатність, повинні пройти медичне обстеження. При підозрі на ТІН слід негайно припинити прийом даптоміцину та вжити відповідну терапію та/або заходи.

Ниркова недостатність.

Під час лікування даптоміцином повідомляли про випадки порушення функції нирок. Тяжке порушення функції нирок саме по собі може також сприяти підвищенню рівнів даптоміцину, що може збільшити ризик розвитку міопатії (див. вище).

Пацієнтам із кліренсом креатиніну <30 мл/хв необхідно коригувати інтервал доз даптоміцину. Безпека та ефективність корекції інтервалу доз не були оцінені в ході контрольованих клінічних досліджень, і рекомендації базуються переважно на даних фармакокінетичного моделювання. Таким пацієнтам даптоміцин слід застосовувати, лише коли очікувана клінічна користь переважає потенційний ризик.

Рекомендується обережність при застосуванні даптоміцину, якщо кліренс креатиніну < 80 мл/хв до початку лікування. Рекомендується регулярний моніторинг функції нирок. Регулярний моніторинг ниркової функції також рекомендується протягом супутнього застосування потенційно нефротоксичних лікарських засобів незалежно від попереднього стану функцій нирок пацієнта.

Ожиріння.

У пацієнтів з ожирінням та індексом маси тіла (ІМТ) >40 кг/м, але кліренсом креатиніну > 70 мл/хв показник $AUC_{0-\infty}$ даптоміцину був значно збільшений (в середньому на 42 % вище), ніж у відповідних пацієнтів із нормальною масою тіла. Інформація про безпеку та ефективність даптоміцину для пацієнтів зі значним ожирінням обмежена, тому рекомендується дотримуватися обережності. Однак на даний час немає доказів необхідності зменшення дози.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічних даних щодо впливу даптоміцину на перебіг вагітності немає. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, перебіг пологів або післяпологовий розвиток. Даптоміцин не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності, тобто тільки якщо потенційна користь переважає можливий ризик.

Годування груддю.

У ході дослідження даптоміцин у дозі 500 мг/добу вводили щоденно протягом 28 днів жінці, яка годує груддю, і на 27-й день збирали зразки молока протягом 24 годин.

Найбільша виміряна концентрація даптоміцину у грудному молоці була невеликою та становила 0,045 мкг/мл. Таким чином, поки не отримано більшої кількості даних, грудне годування слід припинити у разі застосування даптоміцину жінкам, які годують груддю.

Фертильність.

Клінічні дані щодо фертильності для даптоміцину відсутні. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо здатності керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилося.

З огляду на зафіксовані небажані реакції на даптоміцин, малоімовірно, що він впливатиме на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів застосовували інфузію даптоміцину протягом 30 хвилин. Немає клінічного досвіду застосування даптоміцину пацієнтам у вигляді ін'єкцій протягом більше, ніж 2 хвилини. Цей спосіб введення вивчали лише для здорових пацієнтів. Однак порівняно з внутрішньовенним введенням тієї ж дози протягом 30 хвилин, не було клінічно важливих відмінностей у фармакокінетиці та профілі безпеки даптоміцину.

Дозування.

Дорослим та дітям з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ШМТ) даптоміцин вводити по 4 мг/кг 1 раз на добу протягом 7–14 днів або до усунення інфекції. Дорослим та дітям з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ШМТ) із супутньою бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus* даптоміцин слід вводити по 6 мг/кг кожні 24 години. Нижче наведено схеми коригування дози у пацієнтів з порушенням функції нирок. Тривалість терапії може тривати більше 14 днів відповідно до очікуваного ризику ускладнень у кожного окремого пацієнта. Дорослим з правостороннім інфекційним ендокардитом (ІЕ), спричиненим *Staphylococcus aureus*, даптоміцин вводити по 6 мг/кг 1 раз на добу. Нижче наведено схеми коригування дози у пацієнтів з порушенням функції нирок. Тривалість терапії повинна відповідати наявним офіційним рекомендаціям.

Даптоміцин вводити внутрішньовенно в 0,9 % розчині натрію хлориду. Даптоміцин не слід застосовувати частіше, ніж 1 раз на добу.

Рівень креатинфосфокінази (КФК) необхідно вимірювати перед початком терапії та через рівні проміжки (принаймні щотижня) під час лікування.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Даптоміцин виводиться переважно нирками.

Через обмежений клінічний досвід (див. таблицю нижче) даптоміцин можна застосовувати лише дорослим пацієнтам з будь-яким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну - CrCl <80 мл/хв), якщо вважається, що очікувана клінічна користь переважає потенційний ризик. Ефективність лікування, функції нирок та рівень креатинфосфокінази (КФК) слід ретельно контролювати у всіх пацієнтів із будь-яким ступенем порушення функції нирок. Режим дозування даптоміцину для дітей, які мають порушення функції нирок, не був встановлений.

Коригування дози у дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок за показаннями та кліренсом креатиніну:

Показання	Кліренс креатиніну	Рекомендована доза
-----------	--------------------	--------------------

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	≥30 мл/хв	4 мг/кг один раз на добу
	≤30 мл/хв	4 мг/кг кожні 48 годин*
Правосторонній ІЕ, спричинений <i>Staphylococcus aureus</i>	≥30 мл/хв	6 мг/кг один раз на добу
	≤30 мл/хв	6 мг/кг кожні 48 годин*

Примітка: *Безпека та ефективність рекомендованої дози не були оцінені в контрольованих клінічних дослідженнях, і рекомендація ґрунтується на фармакокінетичних дослідженнях та моделювання. Подібна корекція доз, що спирається на дані фармакокінетики у добровольців, у тому числі на результати фармакокінетичного моделювання, рекомендована для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі. У разі можливості даптоміцин слід вводити після завершення діалізу в дні його проведення.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) не потрібне коригування дози лікарського засобу Даптоміцин-Віста. Немає даних щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю). Тому слід з обережністю застосовувати даптоміцин таким пацієнтам.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку слід застосовувати рекомендовані дози, за винятком осіб із тяжкою нирковою недостатністю.

Діти (вік від 1 до 17 років).

Рекомендовані схеми дозування для дітей залежно від віку та захворювання, наведені нижче.

Вік	Показання:			
	Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин без бактеріємії		Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, асоційовані із бактеріємією, спричиненою <i>Staphylococcus aureus</i>	
	Дозовий режим	Тривалість лікування	Дозовий режим	Тривалість лікування
Від 12 до 17 років	5 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 30 хвилин	До 14 днів	7 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 30 хвилин	**
Від 7 до 11 років	7 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 30 хвилин		9 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 30 хвилин	
Від 2 до 6 років	9 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 60 хвилин		12 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 60 хвилин	
Від 1 до <2	10 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 60 хвилин		12 мг/кг кожні 24 години, вводити протягом 60 хвилин	

** - мінімальна тривалість застосування даптоміцину для дітей із бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus*, повинна відповідати передбачуваному ризику ускладнень для окремого

пацієнта. Тривалість застосування даптоміцину може бути більше 14 днів враховуючи можливі ризики ускладнень у окремого пацієнта. У дослідженні дітям із бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus*, середня тривалість введення даптоміцину внутрішньовенно становила 12 днів, з діапазоном від 1 до 44 днів.

Тривалість терапії повинна відповідати наявним офіційним рекомендаціям. Даптоміцин слід вводити внутрішньовенно у вигляді 0,9 % розчину хлориду натрію. Даптоміцин не слід застосовувати частіше, ніж 1 раз на добу.

Рівень креатинфосфокінази (КФК) необхідно вимірювати перед початком терапії та через рівні проміжки (принаймні щотижня) під час лікування.

Дітям віком до 1 року не слід вводити даптоміцин через ризик потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову системи (периферичну та/або центральну).
Спосіб введення.

Дорослим даптоміцин вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилини або шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 2 хвилин.

Діти.

Даптоміцин показаний дітям віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ШМТ), а також дітям віком від 1 до 17 років із бактеріємією, спричиненою *Staphylococcus aureus*, що асоційована із ускладненими ШМТ. Дозування та спосіб застосування ґрунтується на вікових діапазонах. Безпека та ефективність даптоміцину у дітей віком до 18 років не встановлена для інших показань.

Передозування.

У разі передозування рекомендована підтримуюча терапія. Даптоміцин повільно виводиться з організму шляхом гемодіалізу (приблизно 15 % дози, що застосовується, виводиться понад 4 години) або шляхом перитонеального діалізу (приблизно 11 % дози, що застосовується, виводиться понад 48 годин).

Побічні реакції.

Узагальнені дані профілю безпеки

У клінічних дослідженнях 2011 пацієнтів отримували даптоміцин. Упродовж цих досліджень 1221 учасник отримував добову дозу 4 мг/кг, серед яких 1108 були пацієнтами та 113 були здоровими добровольцями; 460 пацієнтів отримували добову дозу 6 мг/кг, серед яких 304 були пацієнтами, а 156 були здоровими добровольцями. У педіатричних дослідженнях 372 пацієнти отримували даптоміцин, серед яких 61 отримували однократну дозу, а 311 отримували лікарський засіб у терапевтичному режимі при ускладнених ШМТ та бактеріємії, спричиненій *Staphylococcus aureus* (добові дози знаходились у проміжку від 4 мг/кг до 12 мг/кг). Побічні реакції (тобто ті, які вважалися дослідником імовірно, можливо або однозначно пов'язаними з лікарським засобом), повідомлялись із подібними частотами при застосуванні даптоміцину та препарату порівняння.

Найчастішими небажаними реакціями (часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$)) є: грибкові інфекції, інфекції сечовивідного тракту, кандидозні інфекції, анемія, тривожність, безсоння, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, гастроінтестинальний та абдомінальний біль, нудота, блювання, запор, діарея, метеоризм, здуття та відчуття розтягнення у животі, відхилення результатів печінкових проб від норми (підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) або лужної фосфатази (ЛФ)), висипання, свербіж, біль у кінцівках, підвищений рівень креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові, реакції у місці введення, пірексія, астения.

Менш часті, але більш серйозні небажані реакції включають реакції гіперчутливості, еозинофільну пневмонію, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS), ангіоневротичний набряк та рабдоміоліз.

У таблиці нижче наведено побічні реакції, відзначені у період лікування та подальшого спостереження, та їх частоту: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10000$); невідомої частоти (не можна оцінити на основі наявних даних).

У кожній групі частоти небажані явища представлені у порядку зменшення проявів.

Побічні реакції з клінічних досліджень та післяреєстраційного досвіду.

Класи систем органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часті	Грибкові інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції, спричинені грибами роду <i>Candida</i>
	Нечасті	Фунгемія
	Невідомо *	<i>Clostridium difficile</i> -асоційована діарея**
З боку крові та лімфатичної системи	Часті	Анемія
	Нечасті	Тромбоцитемія, еозинофілія, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), лейкоцитоз
	Рідкісні	Подовження протромбінового часу (ПЧ)
	Невідомо *	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	Невідомо *	Гіперчутливість**, визначена у поодиноких спонтанних повідомленнях, включаючи, але не обмежуючись: ангіоневротичний набряк, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS), легенева еозинофілія, везикулобульозне висипання з ураженням слизової оболонки та відчуття опухання у роті та горлі Анафілаксія** Реакції на інфузію, в т. ч. такі симптоми: тахікардія, задишка (свистяче дихання), гарячка, озноб, системна гіперемія, вертиго, непритомність та металевий присмак у роті
З боку обміну речовин і харчування	Нечасті	Знижений апетит, гіперглікемія, електролітний дисбаланс
Порушення психіки	Часті	Тривожність, безсоння
З боку нервової системи	Часті	Запаморочення, головний біль
	Нечасті	Парестезія, порушення смакових відчуттів, тремор, подразнення очей
	Невідомо *	Периферична невропатія**
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасті	Вертиго
З боку серця	Нечасті	Надшлуночкова тахікардія, екстрасистоли
З боку судин	Часті	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія
	Нечасті	Припливи
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Невідомо *	Еозинофільна пневмонія ¹ **, кашель
З боку ШКТ	Часті	Гастроінтестинальний і абдомінальний біль, нудота, блювання, запор, діарея, метеоризм, здуття та відчуття розтягнення живота
	Нечасті	Диспепсія, глосит
З боку печінки та	Часті	Відхилення результатів печінкових проб від

<i>жовчовивідних шляхів</i>		норми ² (підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) або лужної фосфатази (ЛФ))
	Рідкісні	Жовтяниця
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Часті	Висипання, свербіж
	Нечасті	Кропив'янка
	Невідомо*	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз. лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)**, везикулобульозний висип з ураженням слизової оболонки або без неї**
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	Часті	Біль у кінцівках, підвищений рівень креатинфосфокінази (КФК) ² у сироватці крові
	Нечасті	Міозит, підвищений рівень міоглобіну, м'язова слабкість, м'язовий біль, артралгія, підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові, м'язові спазми
	Невідомо *	Рабдоміоліз ^{3**}
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	Нечасті	Ниркова недостатність, у т. ч. ниркова дисфункція і ниркова декомпенсація, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові
	Невідомо *	Тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) **
<i>З боку репродуктивної системи та молочної залози</i>	Нечасті	Вагініт
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	Часті	Реакції у місці введення, пірексія, астенія
	Нечасті	Втома, біль

*За даними постмаркетингових повідомлень. Оскільки повідомлення про ці реакції є спонтанними у популяції невизначеного розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту, тому їх віднесено до категорії невідомої частоти.

** Див. розділ «Особливості застосування».

¹ Оскільки частота виникнення еозинофільної пневмонії, пов'язаної з даптоміцином, невідома, на даний час рівень спонтанних повідомлень дуже низький (< 1/10000).

² У деяких випадках міопатії з підвищенням КФК та м'язовими симптомами у пацієнтів також відзначалося підвищення рівня трансаміназ. Такі підвищення трансаміназ, імовірно, були пов'язані із впливом на скелетну мускулатуру. Підвищення трансаміназ переважно відповідало 1-3 ступеню токсичності та минало після припинення лікування.

³ За отриманими клінічними даними приблизно 50 % випадків відзначено у пацієнтів з уже наявною нирковою недостатністю або в тих, хто отримує супутні препарати, здатні спричинити рабдоміоліз.

Дані про безпеку введення даптоміцину шляхом двохвилинної внутрішньовенної ін'єкції отримані з двох фармакокінетичних досліджень у здорових дорослих пацієнтів. На основі цих результатів обидва способи введення даптоміцину, двохвилинна внутрішньовенна ін'єкція та 30-хвилинна внутрішньовенна інфузія мали аналогічний профіль безпеки та переносимості. Не було виявлено відповідної різниці у місцевій переносимості або в характері та частоті побічних реакцій.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення

«користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

24 місяці.

Після відновлення: протягом застосування хімічна та фізична стабільність відновленого розчину у флаконі зберігалася протягом 12 годин при температурі 25 °С та до 48 годин при 2–8 °С.

Хімічна та фізична стабільність розведеного розчину в інфузійних пакетах зберігається протягом 12 годин при температурі 25 °С або 24 години при 2–8 °С.

Для 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії сукупний термін зберігання (відновлений розчин у флаконі та розведений розчин у інфузійному пакеті) при 25 °С не повинен перевищувати 12 годин (або 24 години при 2–8 °С).

Для двохвилинної внутрішньовенної ін'єкції термін зберігання відновленого розчину у флаконі при 25 °С не повинен перевищувати 12 годин (або 48 годин при 2–8 °С).

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2–8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Даптоміцин-Віста несумісний з розчинниками, що містять глюкозу.

Упаковка.

По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

МЕДІЧЕМ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нарсіс Монтуріол, 41 А, Сант Джоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія