

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

**ДАПТОМИЦИН**

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП - 008401-280722  
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ДАПТОМИЦИН

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** даптомицин

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

#### **Состав**

1 флакон содержит:

*Действующее вещество:* даптомицин – 350,0 мг или 500,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия гидроксид – q.s. до pH 4,0–5,0.

#### **Описание**

От светло-желтого до светло-коричневого цвета лиофилизированная масса в виде цельной или раскрошенной таблетки.

Восстановленный раствор: жидкость от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальный препарат для системного применения

**Код АТХ:** J01XX09

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Даптомицин является циклическим липопептидом природного происхождения, активным в отношении аэробных грамположительных бактерий, включая антибиотикорезистентные штаммы (штаммы, резистентные к метициллину, ванкомицину и линезолиду). *In vitro* спектр активности даптомицина охватывает большинство клинически значимых грамположительных бактерий.

Даптомицин связывается с клеточной мембраной бактериальной клетки и вызывает ее деполяризацию, что приводит к быстрому ингибированию синтеза ДНК, РНК, белка и вызывает гибель клетки.

В настоящее время механизм развития резистентности к даптомицину изучен не полностью. Также не установлены возможные изменения генома бактериальной клетки, подтверждающие развитие резистентности. Не выявлено развития перекрестной резистентности к даптомицину, основанной на механизмах развития резистентности, присущих другим классам антибиотиков.

При применении даптомицина были получены сообщения о неэффективности лечения у пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными штаммами *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. При применении даптомицина в исследованиях *in vitro* и *in vivo* препарат оказывал быстрое дозозависимое бактерицидное действие.

*In vitro* даптомицин оказывал синергическое антибактериальное действие при применении вместе с аминогликозидами,  $\beta$ -лактамами антибиотиками и рифампицином в отношении ряда штаммов *Staphylococcus* (включая некоторые метициллинрезистентные штаммы) и *Enterococcus* (включая некоторые ванкомицин-резистентные штаммы). Даптомицин не оказывал антагонистического эффекта при взаимодействии с другими антибиотиками.

**Чувствительные микроорганизмы:**

*Staphylococcus aureus*\*

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus spp.*, коагулазонегативные штаммы

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus dysgalactiae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

*Streptococcus spp.* группы G

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus spp.*

**Природно-резистентные микроорганизмы:**

Грамотрицательные микроорганизмы

\* Виды с доказанной чувствительностью к даптомицину по результатам клинических исследований.

**Фармакокинетика**

При применении у взрослых даптомицина в дозах 4–12 мг/кг 1 раз в сутки путем внутривенной (в/в) инфузии длительностью 30 минут в течение 14 дней фармакокинетика

в основном имеет линейный (дозозависимый) характер; равновесная концентрация достигается после применения 3 суточных доз даптомицина.

При применении даптомицина в дозах 4–6 мг в виде 2-минутной в/в инъекции фармакокинетика имела дозозависимый характер. Сопоставимая экспозиция (максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC)) продемонстрирована у здоровых взрослых добровольцев при применении даптомицина в виде в/в инфузии в течение 30 минут и в виде 2-минутной в/в инъекции.

#### *Распределение*

У здоровых взрослых добровольцев объем распределения даптомицина в равновесном состоянии составляет около 0,1 л/кг независимо от дозы препарата.

В экспериментальных исследованиях у животных при однократном или повторном применении даптомицина проникновение его через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры было минимальным.

Даптомицин обратимо связывается с белками плазмы человека независимо от его концентрации. У здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (<9 баллов по шкале Чайлд–Пью) связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 90–93 %. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе, или проходящих процедуру гемодиализа, или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, даптомицин связывается с белками плазмы крови в меньшей степени (84–88 %).

#### *Метаболизм*

В исследованиях *in vitro* даптомицин не метаболизируется в печени путем микросомального окисления. Поскольку препарат не оказывает какого-либо влияния на систему изоферментов цитохрома P450 (изоферменты 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), взаимодействие даптомицина с препаратами, метаболизирующимися с помощью данной системы, маловероятно.

В плазме крови метаболиты даптомицина не выявляются. В моче определяются 4 неактивных метаболита даптомицина: 3 продукта окислительного метаболизма и 1 продукт, путь метаболизма которого не установлен. В настоящее время неизвестно, где даптомицин подвергается метаболизму.

#### *Выведение*

Даптомицин выводится в основном почками. Активной тубулярной секреции даптомицина в почках практически не происходит. После в/в введения плазменный клиренс даптомицина

составлял около 7–9 мл/ч/кг, почечный клиренс – 4–7 мл/ч/кг. При однократном применении 78 % даптомицина выводится почками и 6 % – через кишечник.

Около 52 % дозы препарата выводится в неизменном виде почками.

### ***Фармакокинетика в особых группах пациентов***

#### *Пациенты в возрасте старше 75 лет*

При применении препарата в дозе 4 мг/кг в/в в течение 30 минут общий клиренс даптомицина составлял в среднем на 35 % ниже, AUC была в среднем на 58 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте менее 75 лет,  $C_{\max}$  даптомицина не изменялась.

#### *Дети*

Фармакокинетика даптомицина была изучена у детей в 3 фармакокинетических исследованиях с однократным применением препарата. После однократного введения даптомицина в дозе 4 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у подростков (12–17 лет) с грамположительными инфекциями были сходными с таковыми у взрослых. После однократной дозы даптомицина 4 мг/кг общий клиренс даптомицина у детей в возрасте 7–11 лет с грамположительными инфекциями был выше по сравнению с подростками, в то время как период полувыведения был короче. После однократного введения даптомицина в дозе 4, 8 или 10 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у детей в возрасте 2–6 лет были сходными при различных дозах, общий клиренс был выше, а период полувыведения короче по сравнению с подростками. После однократной дозы даптомицина 6 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у детей в возрасте 13–24 месяцев были сходными с таковыми у детей в возрасте 2–6 лет, получавших препарат однократно в дозе 4–10 мг/кг. Результаты данных исследований показывают, что экспозиция (AUC) у детей при применении различных доз даптомицина в целом ниже по сравнению со взрослыми при применении в сопоставимых дозах.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

При применении препарата в дозе 4 или 6 мг/кг однократно в виде в/в инфузии длительностью не менее 30 минут у взрослых пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести отмечалось снижение клиренса и повышение AUC даптомицина. У пациентов с КК <30 мл/мин и пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, средняя AUC была приблизительно в 2 и 3 раза больше соответственно по сравнению с пациентами с неизменной функцией почек.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд–Пью) фармакокинетика даптомицина по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами не изменялась.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью) фармакокинетика даптомицина не изучалась.

*Пациенты с избыточной массой тела (ожирение)*

У взрослых пациентов с умеренным (индекс массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м<sup>2</sup>) и выраженным (ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>) ожирением отмечалось повышение AUC на 28 % и 42 % соответственно по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

*Пол*

Не отмечено клинически значимого влияния пола на фармакокинетику даптомицина.

### **Показания к применению**

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату аэробными грамположительными микроорганизмами:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых (18 лет и старше) и детей (1–17 лет), вызванные чувствительными грамположительными бактериями;
- правосторонний инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), у взрослых (18 лет и старше);
- бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), у взрослых (18 лет и старше) и детей (1–17 лет).

У взрослых препарат применяют при бактериемии, ассоциированной с правосторонним инфекционным эндокардитом или с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. У детей препарат применяют при бактериемии, ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к даптомицину или вспомогательным веществам препарата.
- Детский возраст до 1 года – по всем показаниям.
- Детский возраст до 18 лет – по показанию «правосторонний инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus*» (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), в том числе ассоциированный с бактериемией.

## **С осторожностью**

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК 30–80 мл/мин), выраженным ожирением, а также у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд–Пью). Следует соблюдать осторожность при применении даптомицина одновременно с тобрамицином.

Препарат необходимо с осторожностью применять вместе с потенциально нефротоксичными препаратами, рекомендуется регулярный контроль функции почек независимо от исходного состояния функции почек у пациентов.

Применять даптомицин следует только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск, в следующих ситуациях:

- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- при одновременной терапии препаратами, способными вызвать миопатию.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение даптомицина у беременных женщин не изучалось. В доклинических исследованиях даптомицин не оказывал отрицательного влияния на фертильность, течение беременности, формирование и созревание плода, роды и постнатальное развитие. Данные по влиянию даптомицина на фертильность мужчин и женщин отсутствуют. Применять препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении даптомицина в период лактации в дозе 500 мг/сут в/в в течение 28 дней концентрация даптомицина в грудном молоке была низкой, не более 0,045 мкг/мл. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

## **Способ применения и дозы**

### ***Взрослые***

Препарат ДАПТОМИЦИН вводится путем в/в инъекции длительностью не менее 2 минут или путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут. Препарат нельзя применять более одного раза в сутки.

*Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями*

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 4 мг/кг в/в (в 0,9 % растворе натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 7–14 дней или до исчезновения признаков инфекции.

*Бактериemia, вызванная Staphylococcus aureus, включая правосторонний инфекционный эндокардит*

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 6 мг/кг в/в (в 0,9 % растворе натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 2–6 недель по усмотрению лечащего врача.

**Дети (1–17 лет)**

*Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями*

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от возраста детей представлен в таблице 1. Препарат ДАПТОМИЦИН вводится внутривенно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) 1 раз каждые 24 часа в течение периода, не превышающего 14 дней.

**В отличие от взрослых, не следует применять препарат ДАПТОМИЦИН путем в/в инъекции (длительностью не менее 2 минут) у детей.**

**Таблица 1.** Рекомендованный режим дозирования препарата ДАПТОМИЦИН у детей (1–17 лет) с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей в зависимости от возраста

Возрастная группа	Рекомендованная доза*	Длительность терапии
12–17 лет	5 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	Не дольше 14 дней
7–11 лет	7 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	
2–6 лет	9 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	
От 1 до 2 лет	10 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	

\* Рекомендованная доза предназначена для детей (1–17 лет) с нормальной функцией почек.

Коррекция дозы для детей с нарушениями функции почек не установлена.

*Бактериemia, вызванная Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированная с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей*

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от возраста детей с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, представлен в таблице 2. Препарат ДАПТОМИЦИН вводится внутривенно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) 1 раз каждые 24 часа в течение периода, не превышающего 42 дней.

**Таблица 2.** Рекомендованный режим дозирования препарата ДАПТОМИЦИН у детей (1–17 лет) с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, в зависимости от возраста

Возрастная группа	Рекомендованная доза*	Длительность терапии <sup>1</sup>
12–17 лет	7 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	Не дольше 42 дней
7–11 лет	9 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	
1–6 лет	12 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	

\* Рекомендованная доза предназначена для детей (1–17 лет) с нормальной функцией почек. Коррекция дозы для детей с нарушениями функции почек не установлена.

<sup>1</sup> Минимальная длительность терапии у детей с бактериемией должна устанавливаться в соответствии с оцененным риском развития осложнений индивидуально для каждого пациента.

### **Пациенты с нарушениями функции почек**

С учетом ограниченного клинического опыта у пациентов с КК <80 мл/мин препарат ДАПТОМИЦИН следует применять с осторожностью; у взрослых пациентов с КК <30 мл/мин применение препарата возможно только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Рекомендации по коррекции режима дозирования у взрослых пациентов с нарушением функции почек представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Коррекция режима дозирования у взрослых пациентов с нарушением функции почек

Показание к применению	КК, мл/мин	Рекомендованная доза
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	≥30	4 мг/кг 1 раз в сутки
	<30	4 мг/кг 1 раз каждые 48 часов
Бактериемия, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> , включая правосторонний инфекционный эндокардит	≥30	6 мг/кг 1 раз в сутки
	<30	6 мг/кг 1 раз каждые 48 часов

У пациентов с *осложненными инфекциями кожи и мягких тканей* при КК <30 мл/мин или пациентов, находящихся на гемодиализе, проходящих процедуру гемодиализа или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, препарат ДАПТОМИЦИН следует вводить в дозе 4 мг/кг 1 раз каждые 48 часов (по возможности в день гемодиализа после завершения процедуры).



У пациентов с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*, включая правосторонний инфекционный эндокардит, с КК <30 мл/мин или пациентов, находящихся на гемодиализе, проходящих процедуру гемодиализа или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, препарат ДАПТОМИЦИН следует вводить в дозе 6 мг/кг 1 раз каждые 48 часов (по возможности в день гемодиализа после завершения процедуры).

У пациентов с КК  $\geq 30$  мл/мин коррекции интервала дозирования не требуется.

#### ***Пациенты с нарушениями функции печени***

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (5–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) коррекции дозы препарата не требуется.

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд–Пью) фармакокинетические параметры даптомицина не изучались, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории.

#### ***Пациенты в возрасте старше 65 лет***

У пациентов старше 65 лет при отсутствии нарушения функции почек тяжелой степени (КК  $\geq 30$  мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется.

#### ***Пол***

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

#### ***Ожирение***

Коррекции дозы препарата у пациентов с ожирением не требуется.

#### ***Правила приготовления раствора препарата ДАПТОМИЦИН***

Один флакон препарата содержит 350 мг или 500 мг стерильного лиофилизата для приготовления раствора для инфузий. Препарат не содержит консервантов или бактериостатических веществ.

Приготовление раствора препарата проводят в асептических условиях.

Перед введением следует визуально оценить качество растворения препарата и цвет раствора. Раствор препарата должен быть от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

При изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц раствор препарата использовать нельзя.

*Во избежание вспенивания во время приготовления раствора флакон нельзя встряхивать!*

– Удалите полипропиленовый «flip off» колпачок для обнаружения центральной части резиновой пробки.

– Протрите поверхность резиновой пробки тампоном, смоченным спиртом или раствором другого антисептика, дождитесь высыхания поверхности. Не дотрагивайтесь до поверхности пробки.

- Медленно введите требуемое количество 0,9 % раствора натрия хлорида во флакон с препаратом (10 мл для флакона 500 мг или 7 мл для флакона 350 мг) через центр резиновой пробки. Следует использовать скошенную стерильную иглу размера 21G или меньшего диаметра или безыгольное устройство, направляя иглу к стенке флакона.
- Убедитесь, что порошок препарата полностью смочен, осторожно вращая флакон.
- Оставьте флакон на 10 минут.
- Для обеспечения полного растворения препарата вращайте флакон в течение нескольких минут.
- Медленно наберите получившийся раствор с концентрацией даптомицина 50 мг/мл в шприц, используя иглу размера 21G или меньшего диаметра.

### ***Взрослые***

*Приготовление раствора для в/в инъекции (с длительностью введения не менее 2 минут)*

- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.
- Восстановленный раствор следует вводить медленно в вену в течение периода не менее 2 минут.

*Приготовление раствора для в/в инфузии (с длительностью введения не менее 30 минут)*

- Полученный раствор доводят до конечного объема (50 мл) с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида.
- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.
- Восстановленный и разбавленный раствор следует вводить медленно в вену в течение периода не менее 30 минут.

### ***Дети (1–17 лет)***

*Приготовление раствора для в/в инфузии (с длительностью введения не менее 30 или 60 минут)*

- Для приготовления раствора для в/в инфузии для детей 7–17 лет (с длительностью введения не менее 30 минут) соответствующий объем восстановленного раствора препарата ДАПТОМИЦИН (концентрация 50 мг/мл) далее разбавляют в асептических условиях в инфузионном мешке, содержащем 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Скорость инфузии следует поддерживать на уровне 1,67 мл/мин в течение минимум 30 минут.

– Для приготовления раствора для в/в инфузии для детей 1–6 лет (с длительностью введения не менее 60 минут) соответствующий объем восстановленного раствора препарата ДАПТОМИЦИН (концентрация 50 мг/мл) далее разбавляют в асептических условиях в инфузионном мешке, содержащем 25 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Скорость инфузии следует поддерживать на уровне 0,42 мл/мин в течение минимум 60 минут.

В отличие от взрослых, не следует применять препарат ДАПТОМИЦИН путем в/в инъекции (длительностью не менее 2 минут) у детей.

### ***Правила введения и хранения раствора препарата ДАПТОМИЦИН***

Раствор препарата следует вводить в вену сразу после его приготовления!

Введение раствора препарата ДАПТОМИЦИН в вену проводят в асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность растворенного препарата во флаконе сохраняется до 12 часов при комнатной температуре (25 °С); до 48 часов при температуре 2–8 °С.

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора в инфузионном мешке сохраняется в течение 12 часов при комнатной температуре (25 °С) или в течение 48 часов при температуре 2–8 °С.

Суммарный срок хранения раствора препарата *во флаконе* и разведенного раствора препарата *в инфузионном мешке* не должен превышать 12 часов при комнатной температуре (25 °С) или 48 часов при температуре 2–8 °С.

После однократного введения препарата ДАПТОМИЦИН оставшийся во флаконе неиспользованный раствор препарата повторно применять нельзя.

После использования раствора препарата утилизацию всех материалов следует проводить надлежащим образом.

### **Побочное действие**

При применении даптомицина в клинических исследованиях и в пострегистрационном опыте применения отмечались перечисленные ниже нежелательные явления (НЯ). Для оценки частоты развития НЯ использованы следующие критерии: очень часто –  $\geq 1/10$ , часто –  $\geq 1/100$  –  $< 1/10$ , нечасто –  $\geq 1/1000$  –  $< 1/100$ ; редко –  $\geq 1/10\ 000$  –  $< 1/1000$ , очень редко –  $< 1/10\ 000$ , частота неизвестна\* – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Отмечались случаи эозинофильной пневмонии, иногда представленной картиной организуемой пневмонии.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции, вызванные грибами рода *Candida*; нечасто – фунгемия; частота неизвестна – диарея, вызванная *Clostridium difficile*.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – анемия; нечасто – тромбоцитоз, эозинофилия, лейкоцитоз; частота неизвестна – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эозинофильные инфильтраты в легких, везикулобуллезная сыпь с или без поражения слизистой оболочки и ощущения набухания слизистой оболочки ротоглотки.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – снижение аппетита, гипергликемия.

*Нарушения со стороны психики:* часто – тревога, бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезия, нарушения вкуса, тремор, раздражение глаз; частота неизвестна – периферическая нейропатия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – повышение артериального давления, снижение артериального давления; нечасто – «приливы» крови к лицу.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – эозинофильная пневмония, кашель, организуемая пневмония.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* часто – желудочно-кишечная боль, запор, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, вздутие живота, напряжение живота; нечасто – диспепсия, глоссит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко – желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – сыпь, зуд; нечасто – крапивница; частота неизвестна – острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – боль в конечностях; нечасто – миозит, увеличение концентрации миоглобина, артралгия, мышечная боль, мышечная слабость, мышечные судороги; частота неизвестна – рабдомиолиз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – нарушения функции почек, включая почечную недостаточность.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – вагинит.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения:* часто – реакции в месте введения препарата (в том числе такие симптомы, как тахикардия, хрипы, лихорадка, покраснение кожных покровов), повышение температуры тела, астения, металлический привкус во рту, синкопальное состояние (обморок); нечасто – повышенная утомляемость, дрожь, боль.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), изменение лабораторных показателей функции печени (повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)); нечасто – повышение активности лактатдегидрогеназы крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, увеличение международного нормализованного отношения (МНО), нарушение водно-электролитного баланса; редко – увеличение протромбинового времени.

\* Поскольку информация о данных НЯ получена методом спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для данных НЯ указано «частота неизвестна».

### **Передозировка**

При передозировке препаратом рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Даптомицин медленно выводится из организма путем гемодиализа (около 15 % принятой дозы выводится через 4 часа) или с помощью перитонеального диализа (около 11 % введенной дозы удаляется через 48 часов).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Поскольку препарат не оказывает индуцирующего или ингибирующего влияния на систему цитохрома P450 (CYP450), развитие CYP450-зависимых взаимодействий у человека маловероятно.

Были проведены исследования лекарственных взаимодействий даптомицина с азтреонамом, тобрамицином, варфарином, симвастатином и пробенецидом у взрослых пациентов. Даптомицин не оказывал влияния на фармакокинетику варфарина и пробенецида, а эти препараты, в свою очередь, не влияли на фармакокинетику даптомицина. Азтреонам не оказывал существенного влияния на фармакокинетику даптомицина.

Опыт одновременного применения даптомицина с варфарином ограничен. Изучения взаимодействия даптомицина с другими антикоагулянтами не проводилось. При

применении даптомицина вместе с варфарином необходимо контролировать свертываемость крови в течение первых дней применения.

При применении даптомицина (в дозе 2 мг/кг) вместе с тобрамицином путем в/в инфузии в течение 30 минут наблюдались незначительные изменения фармакокинетических параметров (статистически недостоверные). Однако опыта одновременного применения даптомицина в терапевтических дозах (4 мг/мл и 6 мг/мл) и тобрамицина нет. Следует соблюдать осторожность при применении даптомицина одновременно с тобрамицином.

Опыт применения даптомицина с другими препаратами, способными вызывать миопатию (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства)), ограничен. Несмотря на ограниченный опыт такого применения, получены сообщения об увеличении активности КФК и случаях развития рабдомиолиза у пациентов, получающих терапию одним из таких препаратов одновременно с даптомицином. По возможности у пациентов, получающих терапию даптомицином, следует временно приостановить прием препаратов, способных вызывать миопатию, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск. При невозможности избежать одновременного применения следует определять активность КФК чаще 1 раза в неделю, при этом следует обеспечить тщательное наблюдение пациента с целью выявления признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии миопатии (см. раздел «Особые указания»).

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), возможно повышение концентрации даптомицина в сыворотке крови. В клинической практике отмечались случаи взаимодействия даптомицина со специфическим реагентом, используемым при определении протромбинового времени/МНО (ПВ/МНО), – рекомбинантным тромбопластином. Это взаимодействие приводило к выраженному дозозависимому удлинению ПВ и повышению МНО. При выявлении отклонения ПВ/МНО у пациентов, получающих лечение даптомицином, следует учитывать возможность взаимодействия даптомицина *in vitro* с лабораторным реактивом. Вероятность ошибки в определении ПВ или МНО можно свести к минимуму, если произвести забор крови при максимально низкой концентрации даптомицина в плазме крови.

При выявлении у пациента выраженного повышения ПВ/МНО на фоне терапии даптомицином следует:

1. Произвести повторное определение ПВ/МНО, при этом забор крови должен производиться при максимально низкой концентрации даптомицина в плазме крови. Если при повторном определении показатели ПВ и МНО окажутся выше ожидаемого значения,

необходимо провести определение ПВ/МНО альтернативным путем (без применения рекомбинантного тромбопластина).

2. Провести оценку всех других случаев повышения показателей ПВ и МНО.

### ***Фармакологическая несовместимость***

Нельзя смешивать даптомицин с растворами, содержащими декстрозу.

В настоящее время имеются ограниченные данные о совместимости препарата с другими лекарственными средствами при в/в введении, поэтому не следует смешивать даптомицин во флаконе или в инфузионной системе с какими-либо препаратами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида (см. раздел «Способ применения и дозы»). При необходимости введения препарата и другого лекарственного средства через одну инфузионную систему необходимо промыть данную систему до и после введения даптомицина.

При необходимости препарат можно вводить через одну инфузионную систему вместе с азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, гентамицином, флуконазолом, левофлоксацином, допамином, гепарином и лидокаином.

### **Особые указания**

При подозрении на развитие инфекции смешанной этиологии (включая грамотрицательные и/или анаэробные микроорганизмы) даптомицин необходимо применять в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, эффективными в отношении грамотрицательных и/или анаэробных бактерий.

При применении даптомицина отмечалось развитие анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности. В случае развития аллергических реакций на фоне применения препарата лечение следует прекратить и провести соответствующую терапию.

Применение даптомицина неэффективно у пациентов с внебольничной пневмонией, поскольку даптомицин связывается с легочным сурфактантом в альвеолах и инактивируется им.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая даптомицин, отмечалось развитие диареи, вызванной *Clostridium difficile*. В случае развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, на фоне применения препарата лечение следует прекратить и при необходимости назначить соответствующую терапию. В таких случаях следует избегать применения препаратов, угнетающих перистальтику кишечника.

Если на фоне применения даптомицина наблюдаются ухудшение течения или рецидив бактериемии/эндокардита, вызванных *Staphylococcus aureus*, или отмечается низкая клиническая эффективность препарата, следует провести повторное выделение возбудителя из крови пациента. Если при этом повторно обнаружен *Staphylococcus aureus*,

необходимо установить чувствительность возбудителя к антибиотикам (определить минимальную ингибирующую концентрацию), а также провести обследование пациента с целью выявления скрытых очагов инфекции. Для достижения клинического эффекта могут потребоваться соответствующие хирургические вмешательства (в том числе санация раны, удаление протезов, протезирование клапанов сердца) или применение другого антибактериального препарата.

У пациентов, получающих лечение антибиотиками, включая даптомицин, возможно развитие резистентности к препарату. При развитии антибиотикорезистентности к даптомицину необходимо принять соответствующие меры.

### ***Нарушения со стороны костно-мышечной системы***

При применении даптомицина отмечались случаи повышения активности КФК, развития мышечной боли, слабости и/или рабдомиолиза, в связи с чем следует придерживаться нижеуказанных рекомендаций.

– Следует информировать пациентов, получающих лечение даптомицином, о необходимости немедленно сообщать врачу о развитии болей в мышцах или слабости, особенно в ногах.

– Следует определять активность КФК плазмы крови до начала терапии и во время лечения даптомицином с регулярными интервалами (как минимум 1 раз в неделю) у всех пациентов.

– У пациентов с высоким риском развития миопатии определение активности КФК плазмы крови следует проводить чаще (например, каждые 2–3 дня на протяжении как минимум первых 2 недель терапии препаратом). Например, к данной категории относятся пациенты с нарушением функции почек любой степени тяжести (КК <80 мл/мин), в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе или проходящие процедуру гемодиализа в амбулаторных условиях, а также пациенты, получающие даптомицин одновременно с другими лекарственными препаратами, способными вызывать миопатию (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фибратами и циклоспорином).

– При повышении активности КФК необходимо контролировать данный показатель чаще 1 раза в неделю.

– У пациентов с жалобами на боль в мышцах, болезненность мышц, слабость, спазм мышц следует контролировать активность КФК каждые 2 дня.

– Лечение препаратом следует прекратить при повышении активности КФК до 1000 МЕ/л и более (значение, приблизительно в 5 и более раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН),  $\geq 5 \times \text{ВГН}$ ) в сочетании с симптомами миопатии, а также у пациентов без симптомов миопатии при повышении активности КФК до 2000 МЕ/л и более ( $\geq 10 \times \text{ВГН}$ ).



– Не следует применять даптомицин у пациентов, получающих терапию другими препаратами, способными вызывать миопатию, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск.

#### ***Периферическая нейропатия***

При применении даптомицина следует контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков периферической нейропатии.

Противопоказано применение у детей младше 1 года из-за риска потенциального влияния на мышечную, нейромышечную и/или нервную систему (как периферическую, так и центральную).

#### ***Эозинофильная пневмония***

На фоне применения даптомицина в течение первых 2–4 недель были отмечены случаи развития эозинофильной пневмонии, сопровождающиеся лихорадкой, одышкой с гипоксической дыхательной недостаточностью, диффузными легочными инфильтратами или организуемой пневмонией. При отмене даптомицина и начале глюкокортикостероидной терапии отмечалось клиническое улучшение. Сообщалось о случаях повторного возникновения эозинофильной пневмонии при возобновлении терапии даптомицином.

При развитии проявлений эозинофильной пневмонии на фоне применения даптомицина следует немедленно отменить лечение препаратом, провести обследование пациента, включая, при необходимости, бронхоальвеолярный лаваж, для исключения других причин заболевания (в том числе бактериальной, грибковой, паразитарной инфекций, а также воздействия других лекарственных средств). Следует немедленно начать системную глюкокортикостероидную терапию.

#### ***Нарушения функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек следует контролировать функцию почек и активность КФК чаще 1 раза в неделю.

#### ***Пациенты с выраженным ожирением***

У пациентов с выраженным ожирением (ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>) и клиренсом креатинина  $>70$  мл/мин отмечалось существенное повышение AUC<sub>0-∞</sub> даптомицина (в среднем на 42 %) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с выраженным ожирением в связи с недостаточностью информации об эффективности и безопасности применения даптомицина у данной группы пациентов. Тем не менее, в настоящее время нет доказательств необходимости уменьшения дозы.

#### ***Применение у детей***

Эффективность и безопасность применения даптомицина у детей в возрасте 1–17 лет подтверждена результатами адекватных и строго контролируемых исследований у взрослых, данными исследований фармакокинетики у детей, а также дополнительными данными двух проспективных исследований у детей в возрасте 1–17 лет с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными чувствительными грамположительными бактериями, и у детей в возрасте 2–17 лет с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако, учитывая возможность развития нежелательных явлений, связанных с применением даптомицина, не исключена возможность негативного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 350 мг и 500 мг.

По 350 мг или 500 мг даптомицина во флаконы из бесцветного прозрачного стекла вместимостью 20 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками). На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Р-Фарм», Российская Федерация  
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37  
Факс: +7 (495) 956-79-38  
E-mail: info@rpharm.ru

**Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей**

АО «Р-Фарм», Российская Федерация  
Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15  
Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20  
E-mail: info@rpharm.ru

Руководитель отдела регистрации  
ООО «Технология лекарств»



Е.К. Кулаева