ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505
Реєстраційне посвідчення
UA/21477/01/01

Заявник, країна:	Нанкін Кінг-Френд Байокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд, Китайська Народна Республіка Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd, People's Republic of China
Виробник, країна:	Нанкін Кінг-Френд Байокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд., Китай Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd., China

Переклад тексту інструкції про застосування лікарського засобу державною мовою, засвідчений підписом Заявника або уповноваженого ним представника

ДАПТОМІЦИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
(DAPTOMYCIN FOR INJECTION)
порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій або інфузій,
по 350 мг/флакон
По 1 флакону у пачці.

ПЕРЕКЛАД ТЕКСТУ ІНСТРУКЦІЇ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЕРЖАВНОЮ МОВОЮ, ЗАСВІДЧЕНИЙ ПІДПИСОМ ЗАЯВНИКА АБО УПОВНОВАЖЕНОГО НИМ ПРЕДСТАВНИКА ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ № _____ ВІД _____

ДАПТОМІЦИН — ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій
Мейтеал Фармасьютікалз, Інк., США

ОСНОВНІ ВІДОМОСТІ З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Цей короткий огляд не містить усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного застосування препарату ДАПТОМІЦИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату ДАПТОМІЦИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.
ДАПТОМІЦИН для ін'єкцій, для внутрішньовенного введення
Первинне схвалення в США: 2003 р.

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Даптоміцин для ін'єкцій – це ліпопептидний антибактеріальний лікарський засіб, показаний для лікування:

- ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) у дорослих та дітей віком від 1 до 17 років (1.1);
- інфекцій кровотоку (бактеріємії), спричинених *Staphylococcus aureus*, у дорослих пацієнтів, у тому числі у пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом (1.2);
- інфекцій кровотоку (бактеріємії), спричинених *Staphylococcus aureus*, у дітей віком від 1 до 17 років (1.3).

Обмеження щодо застосування

• Даптоміцин для ін'єкцій не показаний для лікування пневмонії (1.4).
• Даптоміцин для ін'єкцій не показаний для лікування лівобічного інфекційного ендокардиту, спричиненого *S. aureus* (1.4).
• Даптоміцин для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям віком до 1 року у зв'язку з ризиком потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову систему (периферичну та/або центральну), що спостерігався у новонароджених собак (1.4).
Для зменшення розвитку резистентності бактерій та збереження ефективності Даптоміцину для ін'єкцій та інших антибактеріальних лікарських засобів Даптоміцин для ін'єкцій слід застосовувати для лікування або профілактики лише тих інфекцій, щодо яких доведено або існує обґрунтована підозра, що вони спричинені бактеріями (1.5).

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Дорослі пацієнти

Дорослим пацієнтам препарат вводять внутрішньовенно у 0,9 % розчині натрію хлориду шляхом ін'єкції протягом 2 хвилин або інфузії протягом 30 хвилин (2.1, 2.7).
Рекомендований режим дозування для дорослих пацієнтів (2.2, 2.4, 2.6):

Кліренс креатиніну (CL_{CR})	**Режим дозування**	
	уІШМТ протягом 7–14 днів	**Бактеріємія, спричинена S. aureus протягом 2–6 тижнів**
≥ 30 мл/хв	4 мг/кг 1 раз на 24 години	6 мг/кг 1 раз на 24 години
< 30 мл/хв, включаючи гемодіаліз та постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (CAPD)	4 мг/кг 1 раз на 48 годин*	6 мг/кг 1 раз на 48 годин*

Рогалевска Н.А.

*У дні проведення гемодіалізу препарат вводять після завершення процедури гемодіалізу.

Пацієнти педіатричного профілю (діти)

- **На відміну від дорослих, препарат НЕ слід вводити пацієнтам педіатричного профілю шляхом ін'єкції протягом двох (2) хвилин.** (2.1, 2.7)
- Препарат слід вводити пацієнтам педіатричного профілю внутрішньовенно у розчині натрію хлориду 0,9 % шляхом інфузії протягом 30 або 60 хвилин, залежно від віку. (2.1, 2.7)
- Рекомендований режим дозування для пацієнтів педіатричного профілю (віком від 1 до 17 років) із уІШМТ, залежно від віку (2.3):

Вікова група	Доза*	Тривалість лікування
від 12 до 17 років	5 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	До 14 днів
від 7 до 11 років	7 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	
від 2 до 6 років	9 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	
від 1 року до менше 2 років	10 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	
*Рекомендоване дозування наведено для дітей віком від 1 до 17 років з нормальною функцією нирок. Корекцію дози для дітей з порушенням функції нирок не встановлено.		

- Рекомендований режим дозування для дітей віком від 1 до 17 років з бактеріємією, спричиненою *S. aureus*, залежно від віку (2.5):

Вікова група	Доза*	Тривалість лікування
від 12 до 17 років	7 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	До 42 днів
від 7 до 11 років	9 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	
від 1 до 6 років	12 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	
*Рекомендоване дозування наведено для дітей віком від 1 до 17 років з нормальною функцією нирок. Корекцію дози для дітей з порушенням функції нирок не встановлено.		

Існують інші лікарські форми даптоміцину, які відрізняються умовами зберігання та процедурою відновлення розчину. Необхідно ретельно дотримуватися інструкцій щодо відновлення та зберігання, наведених у маркуванні. (2.7)
Не застосовувати разом з еластомерними інфузійними помпами ReadyMED® у дорослих та дітей (2.9).

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

Для ін'єкцій: ліофілізований порошок (350 мг) для приготування розчину у флаконі для одноразового застосування (3)

Рогалевска Н.А.

ПРОТИПОКАЗАННЯ
Встановлена гіперчутливість до даптоміцину (4)

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ
Для ін'єкцій: 350 мг, ліофілізований порошок для відновлення у флаконі для одноразового застосування (3).

ПРОТИПОКАЗАННЯ
Відома гіперчутливість до даптоміцину (4).

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
Анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості (у тому числі такі, що загрожують життю): припинити застосування даптоміцину та провести відповідне лікування ознак/симптомів (5.1).
Міопатія та рабдоміоліз: контролювати рівень креатинфосфокінази (КФК) та стан пацієнтів щодо появи болю або слабкості у м'язах. У разі підвищення рівня КФК або розвитку міопатії слід розглянути можливість припинення застосування даптоміцину (5.2).
Еозинофільна пневмонія: припинити застосування даптоміцину та розглянути можливість лікування системними кортикостероїдами (5.3).
Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS): припинити застосування даптоміцину та призначити відповідне лікування (5.4).
Тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН): припинити застосування даптоміцину та призначити відповідне лікування (5.5).
Периферична нейропатія: спостерігати за станом пацієнтів щодо появи ознак нейропатії та розглянути можливість припинення застосування препарату (5.6).
Потенційний вплив на нервову та/або м'язову систему у дітей віком до 12 місяців: слід уникати застосування даптоміцину у цій віковій групі (5.7).
***Діарея, асоційована з Clostridioides difficile*:** у разі виникнення діареї необхідно провести відповідне обстеження пацієнта (5.8).
Персистуюча або рецидивуюча бактеріємія/ендокардит, спричинені *S. aureus*: провести дослідження чутливості та виключити наявність ізольованих вогнищ інфекції (5.9).
Зниження ефективності: зниження ефективності спостерігалося у дорослих пацієнтів із помірним порушенням функції нирок на початковому рівні (5.10).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
Дорослі пацієнти з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ): найчастішими побічними реакціями, що виникали у ≥ 2 % дорослих пацієнтів із уІШМТ, які отримували даптоміцин у дозі 4 мг/кг, були діарея, головний біль, запаморочення, висип, відхилення показників функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), інфекції сечовивідних шляхів, артеріальна гіпотензія та задишка (6.1).
Діти з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ): найчастішими побічними реакціями, що виникали у ≥ 2 % дітей, які отримували даптоміцин, були діарея, блювання, біль у животі, свербіж, підвищення температури тіла, підвищення рівня КФК та головний біль (6.1).
Дорослі пацієнти з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*: найчастішими побічними реакціями, що виникали у ≥ 5 % пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*, які отримували даптоміцин у дозі 6 мг/кг, були сепсис, бактеріємія, біль у животі, біль у грудній клітці, набряк, біль у глотці та гортані, свербіж, підвищене потовиділення, безсоння, підвищення рівня КФК та артеріальна гіпертензія (6.1).
Діти з бактеріємією, спричиненою *S. aureus*: найчастішими побічними реакціями, що виникали у ≥ 5 % дітей, які отримували даптоміцин, були блювання та підвищення рівня КФК (6.1).

Рогалевска Н.А.

Для повідомлення про **ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ** звертайтеся до компанії Meitheal Pharmaceuticals, Inc. за номером 1-844-824-8426 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088 чи через вебсайт www.fda.gov/medwatch.
Інформацію щодо консультування пацієнтів див. у розділі 17.

Переглянуто: 1/2026

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ: ЗМІСТ*

1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ
1.1 Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)
1.2 Інфекції кровотоку (бактеріємія), спричинені *Staphylococcus aureus*, у дорослих пацієнтів, у тому числі у пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом, спричинені метициліночутливими та метицилінорезистентними штамами
1.3 Інфекції кровотоку (бактеріємія), спричинені *Staphylococcus aureus*, у дітей віком від 1 до 17 років
1.4 Обмеження щодо застосування
1.5 Застосування

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ
2.1 Важливі вказівки щодо тривалості введення
2.2 Дозування для дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)
2.3 Дозування для дітей віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)
2.4 Дозування для дорослих пацієнтів з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*, у тому числі для пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом, спричиненими метициліночутливими та метицилінорезистентними штамами
2.5 Дозування для дітей віком від 1 до 17 років з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*
2.6 Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок
2.7 Приготування та введення Даптоміцину для ін'єкцій
2.8 Сумісні розчини для внутрішньовенного введення
2.9 Несумісність

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ
4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
5.1 Анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості
5.2 Міопатія та рабдоміоліз
5.3 Еозинофільна пневмонія
5.4 Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
5.5 Тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН)
5.6 Периферична нейропатія
5.7 Потенційний вплив на нервову та/або м'язову систему у дітей віком до 12 місяців
5.8 *Діарея, асоційована з Clostridioides difficile*
5.9 Персистуюча або рецидивуюча бактеріємія/ендокардит, спричинені *S. aureus*
5.10 Зниження ефективності у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок на початковому рівні
5.11 Підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)/подовження протромбінового часу
5.12 Розвиток резистентності бактерій

Рогалевска Н.А.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
6.1 Досвід клінічних досліджень
6.2 Постмаркетинговий досвід застосування

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ
7.1 Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази
7.2 Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ
8.1 Вагітність
8.2 Годування груддю
8.4 Застосування дітям
8.5 Застосування пацієнтам літнього віку
8.6 Пацієнти з порушенням функції нирок

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ
11 ОПИС
12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
12.1 Механізм дії
12.2 Фармакодинаміка
12.3 Фармакокінетика
12.4 Мікробіологія

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ
13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності
13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
14.1 Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин
14.2 Бактеріємія/ендокардит, спричинені *S. Aureus*

15 ПОСИЛАННЯ
16 ФОРМА ВИПУСКУ/УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ
17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
* Розділи або підрозділи, відсутні у повній інструкції для медичного застосування, не зазначені.

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ
1.1 Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)
Продовжуємо переклад у тому самому стилі. Назви мікроорганізмів залишаю латиницею, а термінологію узгоджую з попередніми розділами.
Даптоміцин для ін'єкцій показаний для лікування дорослих та дітей віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ), спричиненими чутливими ізолятами таких грампозитивних бактерій: *Staphylococcus aureus* (включаючи метицилін-резистентні штамами), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* та *Enterococcus faecalis* (лише штами чутливі до ванкоміцину).

1.2 Інфекції кровотоку (бактеріємія), спричинені *Staphylococcus aureus*, у дорослих пацієнтів, у тому числі у пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом, спричинені метициліночутливими та метицилінорезистентними штамами

Даптоміцин для ін'єкцій показаний для лікування дорослих пацієнтів з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*, у тому числі дорослих пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом, спричиненими метициліночутливими та метицилінорезистентними штамами.

1.3 Інфекції кровотоку (бактеріємія), спричинені *Staphylococcus aureus*, у дітей віком від 1 до 17 років

Даптоміцин для ін'єкцій показаний для лікування дітей віком від 1 до 17 років з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*.

1.4 Обмеження щодо застосування

Даптоміцин для ін'єкцій не показаний для лікування пневмонії.

Даптоміцин для ін'єкцій не показаний для лікування лівобічного інфекційного ендокардиту, спричиненого *S. aureus*. Клінічне дослідження даптоміцину для ін'єкцій у дорослих пацієнтів з інфекціями кровотоку, спричиненими *S. aureus*, включало обмежену кількість даних щодо пацієнтів із лівобічним інфекційним ендокардитом; результати лікування у цих пацієнтів були незадовільними [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)]. Застосування Даптоміцину для ін'єкцій у пацієнтів з ендокардитом протезованого клапана не вивчалося.

Даптоміцин для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям віком до 1 року у зв'язку з ризиком потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову систему (периферичну та/або центральну), що спостерігався у новонароджених собак [див. розділи «Особливості застосування» (5.7) та «Доклінічна токсикологія» (13.2)].

1.5 Застосування

Необхідно отримати відповідні зразки для мікробіологічного дослідження з метою виділення та ідентифікації збудників інфекції, а також визначення їх чутливості до даптоміцину.

Для зменшення розвитку резистентності бактерій та збереження ефективності «Даптоміцину для ін'єкцій» та інших антибактеріальних лікарських засобів «Даптоміцин для ін'єкцій» слід застосовувати лише для лікування або профілактики інфекцій, щодо яких доведено або існує обґрунтована підозра, що вони спричинені чутливими до нього бактеріями.

За наявності результатів бактеріологічного дослідження та визначення чутливості їх слід враховувати при виборі або корекції антибактеріальної терапії. За відсутності таких даних при емпіричному виборі терапії слід враховувати місцеві епідеміологічні дані та характер чутливості мікроорганізмів. Емпіричну терапію можна розпочати до отримання результатів досліджень.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Важливі вказівки щодо тривалості введення

Дорослі

Відповідний об'єм відновленого розчину «Даптоміцину для ін'єкцій» (концентрація 50 мг/мл) вводять дорослим пацієнтам внутрішньовенно шляхом ін'єкції протягом 2 хвилин або шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.2, 2.4, 2.7)].

Діти віком від 1 до 17 років

На відміну від дорослих, дітям **НЕ СЛІД** вводити «Даптоміцин для ін'єкцій» шляхом ін'єкції протягом 2 хвилин.

Діти віком від 7 до 17 років: «Даптоміцин для ін'єкцій» вводять внутрішньовенно шляхом інфузії протягом 30 хвилин [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.3, 2.5, 2.7)].

Рогалевска Н.А.

Діти віком від 1 до 6 років: «Даптоміцин для ін'єкцій» вводять внутрішньовенно шляхом інфузії протягом 60 хвилин [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.3, 2.5, 2.7)].

2.2 Дозування для дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)

Даптоміцин для ін'єкцій у дозі 4 мг/кг вводять дорослим пацієнтам внутрішньовенно в 0,9 % розчині натрію хлориду 1 раз на 24 години протягом 7–14 днів.

2.3 Дозування для дітей віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)

Рекомендовані режими дозування залежно від віку для дітей з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) наведено в таблиці 1. Даптоміцин для ін'єкцій вводять внутрішньовенно в 0,9 % розчині натрію хлориду 1 раз на 24 години протягом періоду до 14 днів.

Таблиця 1. Рекомендоване дозування даптоміцину для ін'єкцій у дітей віком від 1 до 17 років з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) залежно від віку

Вікова група	Режим дозування*	Тривалість лікування
від 12 до 17 років	5 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	До 14 днів
від 7 до 11 років	7 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	
від 2 до 6 років	9 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	
від 1 року до менше 2 років	10 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	

* Рекомендований режим дозування наведено для дітей віком від 1 до 17 років з нормальною функцією нирок. Корекцію дози для дітей із порушенням функції нирок не встановлено.

2.4 Дозування для дорослих пацієнтів з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*, у тому числі для пацієнтів із правобічним інфекційним ендокардитом, спричиненими метициліночутливими та метицилінорезистентними штамами

Даптоміцин для ін'єкцій вводять внутрішньовенно в 0,9 % розчині натрію хлориду у дозі 6мг/кг дорослим пацієнтам 1 раз на 24 години протягом 2–6 тижнів. Дані щодо безпеки застосування Даптоміцину для ін'єкцій протягом більше ніж 28 днів є обмеженими. У клінічному дослідженні III фази загалом 14 дорослих пацієнтів отримували даптоміцин протягом більше ніж 28 днів.

2.5 Дозування для дітей віком від 1 до 17 років з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *Staphylococcus aureus*

Рекомендовані схеми дозування залежать від віку для дітей з інфекціями кровотоку (бактеріємією), спричиненими *S. aureus*, наведено в таблиці 2.

Даптоміцин для ін'єкцій вводять внутрішньовенно в 0,9 % розчині натрію хлориду 1 раз на 24 години протягом періоду до 42 днів.

Таблиця 2. Рекомендоване дозування Даптоміцину для ін'єкцій у дітей віком від 1 до 17 років з бактеріємією, спричиненою *S. aureus*, залежно від віку

Вікова група	Доза*	Тривалість лікування
від 12 до 17 років	7 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	До 42 днів
від 7 до 11 років	9 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 30 хвилин	
від 1 до 6 років	12 мг/кг 1 раз на 24 години у вигляді інфузії протягом 60 хвилин	

*Рекомендоване дозування наведено для дітей віком від 1 до 17 років з нормальною функцією нирок. Корекцію дози для дітей із порушенням функції нирок не встановлено.

2.6 Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок

Дорослі пацієнти

Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну (CL_{CR}) ≥ 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Рекомендований режим дозування Даптоміцину для ін'єкцій для дорослих пацієнтів із CL_{CR} <30 мл/хв, у тому числі для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (CAPD), становить 4 мг/кг (при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин (уІШМТ)) або 6 мг/кг (при інфекціях кровотоку, спричинених *S. aureus*), 1 раз на 48 годин (таблиця 3).

У дні проведення гемодіалізу, якщо це можливо, Даптоміцин для ін'єкцій слід вводити після завершення процедури гемодіалізу [див. розділи «Особливості застосування» (5.2, 5.10), «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.6) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Таблиця 3. Рекомендоване дозування Даптоміцину для ін'єкцій у дорослих пацієнтів

Кліренс креатиніну (CL_{CR})	Режим дозування для дорослих: уІШМТ	Режим дозування для дорослих: інфекції кровотоку, спричинені *S. aureus*
≥ 30 мл/хв	4 мг/кг 1 раз на 24 години	6 мг/кг 1 раз на 24 години
< 30 мл/хв, включаючи гемодіаліз та постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (CAPD)	4 мг/кг 1 раз на 48 годин*	6 мг/кг 1 раз на 48 годин*

*У разі можливості Даптоміцин для ін'єкцій слід вводити після завершення діалізу в дні його проведення.

Діти

Режим дозування Даптоміцину для ін'єкцій у дітей із порушенням функції нирок не встановлено.

2.7 Приготування та введення даптоміцину для ін'єкцій

Існують інші лікарські форми даптоміцину, які мають відмінності щодо процедур відновлення та умов зберігання. Необхідно ретельно дотримуватися процедур відновлення та зберігання, описаних у цій інструкції.

Рогалевска Н.А.

Відновлення Даптоміцину для ін'єкцій у флаконі

Даптоміцин для ін'єкцій постачається у флаконах для одноразового застосування, кожен з яких містить 350 мг даптоміцину у вигляді стерильного ліофілізованого порошку. Вміст флакона Даптоміцину для ін'єкцій слід відновити з дотриманням правил асептики до концентрації 50 мг/мл таким чином:

1. Щоб запобігти спінюванню лікарського засобу, **УНИКАЙТЕ** інтенсивного струшування/збовтування флакона під час або після відновлення.
2. Зніміть поліпропіленовий ковпачок типу flip-off з флакона Даптоміцину для ін'єкцій, так, щоб центральна частина гумової пробки була вільною.
3. Протріть верхню поверхню гумової пробки спиртовою серветкою або іншим антисептичним розчином та дайте їй висохнути. Після очищення не торкайтеся гумової пробки та не допускайте її контакту з будь-якою іншою поверхнею.
4. Повільно введіть 7 мл 0,9 % розчину натрію хлориду через центр гумової пробки у флакон з Даптоміцином для ін'єкцій, спрямовуючи голку для перенесення розчину на стінку флакона. Рекомендується використовувати стерильну голку зі скошеним кінцем (калібру 21G або меншого діаметра) чи безголковий пристрій; при використанні голки її слід спрямовувати до стінки флакона.
5. Переконайтеся, що весь порошок Даптоміцину для ін'єкцій змочений, обережно обертаючи флакон.
1. Залиште змочений препарат у спокої на 10 хвилин.
2. Потім флакон слід обережно повертати/перевертати протягом декількох хвилин до отримання прозорого відновленого розчину. Енергійного струшування/збовтування необхідно уникати, щоб запобігти спінюванню лікарського засобу.

Інструкції щодо введення

Перед введенням лікарські засоби для парентерального застосування слід візуально перевіряти на наявність механічних включень.

Повільно відберіть відновлений розчин (50 мг даптоміцину в 1 мл) із флакона за допомогою стерильної голки зі скошеним кінцем калібру 21G або меншого діаметра.

Вводьте препарат шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, як описано нижче:

Дорослі

Внутрішньовенна ін'єкція протягом 2 хвилин

- **Тільки для дорослих** пацієнтів при внутрішньовенному введенні (в/в) шляхом ін'єкції протягом 2 хвилин: введіть відповідний об'єм відновленого розчину Даптоміцину для ін'єкцій (концентрація 50 мг/мл).

Внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин

- Для внутрішньовенної інфузії (в/в) дорослим пацієнтам протягом 30 хвилин: відповідний об'єм відновленого розчину Даптоміцину для ін'єкцій (концентрація 50 мг/мл) слід додатково розбавити з дотриманням правил асептики у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в інфузійному пакеті.

Діти віком від 1 до 17 років

Внутрішньовенна інфузія протягом 30 або 60 хвилин

- На відміну від дорослих, дітям **НЕ СЛІД** вводити Даптоміцин для ін'єкцій шляхом ін'єкції протягом 2 хвилин [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.1)].
- *Для внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин дітям віком від 1 до 6 років:* відповідний об'єм відновленого розчину Даптоміцину для ін'єкцій (концентрація 50 мг/мл) слід додатково розвести з дотриманням правил асептики у 25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в інфузійному пакеті. Швидкість інфузії протягом 60 хвилин повинна становити 0,42 мл/хв.

Рогалевска Н.А.

- *Для внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин дітям віком від 7 до 17 років:* відповідний об'єм відновленого розчину Даптоміцину для ін'єкцій (концентрація 50 мг/мл) слід додатково розвести з дотриманням правил асептики у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в інфузійному пакеті. Швидкість інфузії протягом 30 хвилин повинна становити 1,67 мл/хв.

Препарат не містить консервантів або бактеріостатичних засобів. При приготуванні кінцевого розчину для внутрішньовенного введення (в/в) необхідно дотримуватися правил асептики. Не слід перевищувати наведені нижче терміни та умови зберігання відновленого та розведеного розчинів Даптоміцину для ін'єкцій після приготування. Невикористаний залишок препарату слід утилізувати.

Умови зберігання Даптоміцину для ін'єкцій після відновлення із застосуванням сумісних розчинників для внутрішньовенного введення
Дослідження стабільності показали, що відновлений розчин у флаконі залишається стабільним протягом 12 годин при кімнатній температурі та до 48 годин при зберіганні в холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C (від 36 °F до 46 °F).

Розведений розчин в інфузійному пакеті залишається стабільним протягом 12 годин при кімнатній температурі та 48 годин при зберіганні в холодильнику. Загальний час зберігання (відновленого розчину у флаконі та розведеного розчину в інфузійному пакеті) не повинен перевищувати 12 годин при кімнатній температурі або 48 годин при зберіганні в холодильнику.

2.8 Сумісні розчини для внутрішньовенного введення
Даптоміцин для ін'єкцій сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій та розчином Рінгера з лактатом для ін'єкцій.

2.9 Несумісність
Даптоміцин для ін'єкцій несумісний із розчинниками, що містять декстрозу.
Даптоміцин для ін'єкцій не слід застосовувати разом з еластомерними інфузійними помпами ReadyMED®. Під час досліджень стабільності розчинів Даптоміцин для ін'єкцій, що зберігалися в еластомерних інфузійних помпах ReadyMED®, було виявлено домішку (2-меркаптобензотіазол), яка вимивалася з матеріалу цієї помпової системи в розчин Даптоміцину для ін'єкцій.

Оскільки наявні лише обмежені дані щодо сумісності Даптоміцину для ін'єкцій з іншими речовинами для внутрішньовенного введення, не слід додавати будь-які добавки або інші лікарські засоби до флаконів Даптоміцин для ін'єкцій для одноразового застосування чи до інфузійних пакетів, а також не слід вводити їх одночасно з Даптоміцином для ін'єкцій через одну й ту саму внутрішньовенну інфузійну лінію.

Якщо одна й та сама внутрішньовенна інфузійна лінія використовується для послідовного введення різних лікарських засобів, її слід промити сумісним розчином для внутрішньовенного введення (в/в) до та після інфузії Даптоміцин для ін'єкцій.

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ
Для ін'єкцій: 350 мг даптоміцину у вигляді стерильного ліофілізованого порошку або ліофілізованої маси від блідо-жовтого до світло-коричневого кольору для відновлення у флаконі для одноразового застосування.

Рогалевска Н.А.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Даптоміцин для ін'єкцій протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до даптоміцину [див. розділ «Особливості застосування» (5.1)].

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

5.1 Анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості

При застосуванні антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі даптоміцину для ін'єкцій, повідомлялося про анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості, які можуть загрожувати життю.

У разі виникнення алергічної реакції на даптоміцин для ін'єкцій застосування препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)].

5.2 Міопатія та рабдоміоліз

При застосуванні даптоміцину повідомлялося про випадки міопатії, що визначається як біль або слабкість у м'язах у поєднанні з підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК) більше ніж у 10 разів порівняно з верхньою межею норми (ВМН). Також повідомлялося про випадки рабдоміолізу, що супроводжувався або не супроводжувався гострою нирковою недостатністю [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)].

Пацієнтів, які отримують даптоміцин для ін'єкцій, слід спостерігати щодо появи болю або слабкості у м'язах, особливо у дистальних відділах кінцівок. У пацієнтів, які отримують даптоміцин для ін'єкцій, рівень КФК слід контролювати щотижня, а у пацієнтів, які нещодавно отримували або одночасно отримують лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, а також у пацієнтів, у яких під час лікування даптоміцином для ін'єкцій спостерігається підвищення рівня КФК, - частіше.

У дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок слід контролювати як функцію нирок, так і рівень КФК частіше ніж один раз на тиждень [див. розділи «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.6) та «Клінічна фармакологія» (12.3)]. У дослідженнях I та II фази за участю дорослих підвищення рівня КФК спостерігалося частіше, коли даптоміцин вводили частіше ніж один раз на добу. Тому даптоміцин не слід вводити частіше ніж один раз на добу.

У дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок функцію нирок та рівень КФК слід контролювати частіше ніж один раз на тиждень [див. розділи «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.6) та «Клінічна фармакологія» (12.3)]. У дослідженнях фази 1 та клінічних дослідженнях фази 2 за участю дорослих підвищення рівня КФК, як видається, спостерігалося частіше при застосуванні даптоміцину більше одного разу на добу. Тому, даптоміцин не слід застосовувати частіше ніж один раз на добу.

Застосування даптоміцину слід припинити у пацієнтів із нез'ясованими ознаками та симптомами міопатії, що супроводжуються підвищенням рівня КФК > 1000 Од/л (приблизно у 5 разів вище ВМН), а також у пацієнтів без відповідних клінічних симптомів зі значним підвищенням рівня КФК > 2000 Од/л (≥ 10 × ВМН). Крім того, у пацієнтів, які отримують даптоміцин, слід розглянути можливість тимчасового припинення застосування лікарських засобів, застосування яких асоціюється з розвитком рабдоміолізу, зокрема інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)].

5.3 Еозинофільна пневмонія

Повідомлялося про випадки еозинофільної пневмонії у пацієнтів, які отримували даптоміцин [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)]. У зареєстрованих випадках, пов'язаних із застосуванням даптоміцину, у пацієнтів розвивалися гарячка, задишка з гіпоксичною дихальною недостатністю та дифузні інфільтрати в легенях або організуюча пневмонія.

Зазвичай еозинофільна пневмонія розвивалася через 2–4 тижні після початку застосування даптоміцину, а стан пацієнтів покращувався після припинення застосування даптоміцину та початку терапії кортикостероїдами. Повідомлялося про рецидив еозинофільної пневмонії при

повторному застосуванні препарату. Пацієнти, у яких під час застосування даптоміцину виникають зазначені ознаки та симптоми, повинні бути негайно обстежені. Застосування даптоміцину слід негайно припинити. Рекомендується лікування системними кортикостероїдами.

5.4 Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
У післяреєстраційному періоді застосування даптоміцину повідомлялося про випадки лікарської реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) при застосуванні даптоміцину [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)]. Пацієнти, у яких під час застосування даптоміцину виникають шкірний висип, гарячка, периферична еозинофілія та порушення функції внутрішніх органів (наприклад печінки, нирок або легень), повинні пройти медичне обстеження. При підозрі на DRESS застосування даптоміцину слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

5.5 Тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН)
У післяреєстраційному періоді застосування даптоміцину повідомлялося про випадки тубулоінтерстиціального нефриту (ТІН) при застосуванні даптоміцину [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)]. Пацієнти, у яких під час прийому даптоміцину виникає нове або погіршується наявне порушення функції нирок, повинні пройти медичне обстеження. При підозрі на ТІН застосування даптоміцину слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

5.6 Периферична нейропатія
У післяреєстраційному періоді застосування даптоміцину повідомлялося про випадки периферичної нейропатії [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)]. Тому лікарі повинні звертати увагу на ознаки та симптоми периферичної нейропатії у пацієнтів, які отримують даптоміцин. Слід здійснювати спостереження щодо розвитку нейропатії та розглянути можливість припинення застосування препарату.

5.7 Потенційний вплив на нервову та/або м'язову системи у дітей віком до 12 місяців
Слід уникати застосування даптоміцину дітям віком до 12 місяців у зв'язку з ризиком потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову систему (периферичну та/або центральну), що спостерігався у новонароджених собак при внутрішньовенному введенні даптоміцину [див. розділ «Доклінічна токсикологія» (13.2)].

5.8 Діарея, асоційована з *Clostridioides difficile*
Про випадки діареї, асоційованої з Clostridioides difficile (CDAD), повідомлялося при застосуванні майже всіх системних антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі даптоміцину. За ступенем тяжкості CDAD може варіювати від легкої діареї до коліту з летальним наслідком [див. розділ «Побічні реакції» (6.2)]. Лікування антибактеріальними лікарськими засобами змінює нормальну мікрофлору товстої кишки, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини A і B, які сприяють розвитку діареї, асоційованої з Clostridioides difficile (CDAD). Штами *C. difficile*, що продукують підвищену кількість токсинів, спричиняють підвищення захворюваності та летальності, оскільки спричинені ними інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії та можуть потребувати проведення колектомії. Можливість розвитку CDAD слід розглядати у всіх пацієнтів, у яких після застосування антибактеріальних лікарських засобів виникла діарея. Необхідно ретельно зібрати медичний анамнез, оскільки повідомлялося про виникнення CDAD навіть через понад 2 місяці після застосування антибактеріальних лікарських засобів.
При підозрі на CDAD або її підтвердженні може виникнути необхідність припинити поточну антибактеріальну терапію, не спрямовану проти *C. difficile*. За клінічними показаннями слід забезпечити належне відновлення водно-електролітного балансу, додаткове надходження

Рогалевска Н.А.

білка, антибактеріальну терапію, спрямовану проти *C. difficile*, а також провести оцінку доцільності хірургічного втручання.

5.9 Персистуюча або рецидивуюча бактеріємія/ендокардит, спричинені *S. aureus*

У пацієнтів із персистуючою або рецидивуючою бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*, або з недостатньою клінічною відповіддю слід повторно провести посів крові. Якщо за результатами посіву крові виявлено *S. aureus*, слід визначити чутливість штаму шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) за допомогою стандартизованого методу, а також провести діагностичне обстеження пацієнта для виключення ізольованих вогнищ інфекції. Може виникнути необхідність у відповідному хірургічному втручанні (наприклад, хірургічній обробці інфікованих тканин, видаленні протезованих пристроїв, операції із заміни клапана) та/або розгляді питання щодо зміни схеми антибактеріальної терапії.

Неефективність лікування внаслідок персистуючої або рецидивуючої бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*, може бути зумовлена зниженням чутливості до даптоміцину (що підтверджується підвищенням МІК ізоляту *S. aureus*) [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)].

5.10 Зниження ефективності у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок на початковому рівні

Дані двох клінічних досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) щодо клінічної ефективності лікування даптоміцином у дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CLCR) < 50 мл/хв є обмеженими. Лише 31 із 534 (6 %) пацієнтів, які отримували даптоміцин у популяції пацієнтів, включених до аналізу за принципом «призначеного лікування» (intent-to-treat, ITT), мали вихідний CL_{CR} < 50 мл/хв.
У таблиці 4 наведено кількість дорослих пацієнтів із клінічно успішним результатом лікування у клінічних дослідженнях III фази при уІШМТ залежно від функції нирок та групи лікування.

Таблиця 4. Частота клінічно успішних результатів залежно від функції нирок та групи лікування у клінічних дослідженнях III фази за участю дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) (популяція ITT)

	Частота клінічно успішних результатів, n/N (%)	
CL_{CR}	**Даптоміцин 4 мг/кг кожні 24 години**	**Препарат порівняння**
від 50 до 70 мл/хв	25/38 (66 %)	30/48 (63 %)
від 30 до < 50 мл/хв	7/15 (47 %)	20/35 (57 %)

В аналізі підгруп ITT-популяції у клінічному дослідженні III фази за участю пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*, частота клінічно успішних результатів, визначена Комітетом з оцінки результатів, члени якого не мали інформації про призначене лікування [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)], серед дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин, була нижчою у пацієнтів із вихідним CL_{CR} < 50 мл/хв (див. таблицю 5). У пацієнтів, які отримували препарат порівняння, зниження такої величини, як наведено в таблиці 5, не спостерігалося.

Таблиця 5. Частота клінічно успішних результатів за оцінкою Комітету з оцінки результатів під час контрольного обстеження для підтвердження ефективності лікування залежно від вихідного кліренсу креатиніну та підгрупи лікування у клінічному дослідженні за участю дорослих пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus* (популяція ITT)

Вихідний CL_{CR}	Частота клінічно успішних результатів, n/N (%)			
	Даптоміцин 6 мг/кг кожні 24 години		Препарат порівняння	
	бактеріємія	правобічний інфекційний ендокардит	бактеріємія	правобічний інфекційний ендокардит
> 80 мл/хв	30/50 (60 %)	7/14 (50 %)	19/42 (45 %)	5/11 (46 %)
від 50 до 80 мл/хв	12/26 (46 %)	1/4 (25 %)	13/31 (42 %)	1/2 (50 %)
від 30 до < 50 мл/хв	2/14 (14 %)	0/1 (0 %)	7/17 (41 %)	1/1 (100 %)

При виборі антибактеріальної терапії для дорослих пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції нирок на початку лікування слід враховувати ці дані.

5.11 Підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) / подовження протромбінового часу

Встановлено, що клінічно значущі концентрації даптоміцину у плазмі крові можуть спричиняти значне, залежне від концентрації хибне подовження протромбінового часу (ПЧ) та підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при використанні для аналізу певних рекомбінантних тромбопластинових реагентів [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)].

5.12 Розвиток резистентності бактерій

Призначення даптоміцину для ін'єкцій за відсутності підтвердженої бактеріальної інфекції або обґрунтованої підозри на неї, а також за відсутності показань для профілактичного застосування навряд чи принесе користь пацієнту та підвищує ризик розвитку резистентності бактерій.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Нижче наведено побічні реакції, які описані або більш детально розглянуті в інших розділах:

- анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості [див. розділ «Особливості застосування» (5.1)];
- міопатія та рабдоміоліз [див. розділ «Особливості застосування» (5.2)];
- еозинофільна пневмонія [див. розділ «Особливості застосування» (5.3)];
- лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)];
- тубулоінтерстиціальний нефрит [див. розділ «Особливості застосування» (5.5)];
- периферична нейропатія [див. розділ «Особливості застосування» (5.6)];
- підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) / подовження протромбінового часу [див. розділи «Особливості застосування» (5.11) та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)].

Рогалевска Н.А.

6.1 Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться за різних умов, частоту побічних реакцій, що спостерігалися у клінічних дослідженнях одного лікарського засобу, не можна безпосередньо порівнювати з частотою побічних реакцій у клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу; вона також може не відповідати частоті, що спостерігається у клінічній практиці.

Досвід клінічних досліджень у дорослих пацієнтів

До клінічних досліджень було включено 1864 дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 1416 дорослих пацієнтів, які отримували препарат порівняння.

Клінічні дослідження у дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин

У клінічних дослідженнях III фази за участю дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) застосування даптоміцину було припинено через виникнення побічної реакції у 15 із 534 (2,8 %) пацієнтів, тоді як застосування препарату порівняння було припинено у 17 із 558 (3,0 %) пацієнтів.

Частоту найпоширеніших побічних реакцій, згрупованих за системами органів, що спостерігалися у дорослих пацієнтів із уІШМТ, які отримували даптоміцин у дозі 4 мг/кг, наведено в таблиці 6.

Таблиця 6. Частота побічних реакцій, що виникали у ≥ 2 % дорослих пацієнтів у групі лікування даптоміцином та з частотою ≥ такої у групі препарату порівняння у клінічних дослідженнях III фази при уІШМТ

Побічна реакція	Дорослі пацієнти (%)	
	Даптоміцин 4 мг/кг (N = 534)	Препарат порівняння* (N = 558)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
Діарея	5,2	4,3
Розлади з боку нервової системи		
Головний біль	5,4	5,4
Запаморочення	2,2	2,0
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Висип	4,3	3,8
Діагностичні дослідження		
Відхилення показників функції печінки	3,0	1,6
Підвищення рівня КФК	2,8	1,8
Інфекції		
Інфекції сечовивідних шляхів	2,4	0,5
Судинні розлади		
Артеріальна гіпотензія	2,4	1,4
Розлади з боку дихальної системи		
Задишка	2,1	1,6

*__Препарат порівняння:__ ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 4–12 г/добу внутрішньовенно, розподілені на декілька введень).

Рогалевска Н.А.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу (можливо або ймовірно пов'язані із застосуванням препарату), що виникали у < 1 % дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин у клінічних дослідженнях при уІШМТ, наведено нижче:

Організм у цілому: втома, слабкість, озноб, припливи, гіперчутливість.
З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, еозинофілія, підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
З боку серцево-судинної системи: суправентрикулярна аритмія.
З боку шкіри: екзема.
З боку травної системи: здуття живота, стоматит, жовтяниця, підвищення рівня лактатдегідрогенази у сироватці крові.
З боку обміну речовин та харчування: гіпомагніємія, підвищення рівня бікарбонату у сироватці крові, порушення електролітного балансу.
З боку опорно-рухової системи: міалгія, м'язові судоми, м'язова слабкість, артралгія.
З боку нервової системи: вертиго, зміни психічного стану, парестезія.
З боку органів чуття: порушення смаку, подразнення очей.

Клінічне дослідження у дорослих пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими S. aureus

У клінічному дослідженні бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*, за участю дорослих пацієнтів застосування даптоміцину було припинено через виникнення побічної реакції у 20 із 120 (16,7 %) пацієнтів, тоді як застосування препарату порівняння було припинено у 21 із 116 (18,1 %) пацієнтів.

Про серйозні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями (у тому числі інфекції кровотоку), повідомлялося у 10 із 120 (8,3 %) пацієнтів, які отримували даптоміцин, та у 0 із 115 пацієнтів, які отримували препарат порівняння. Пацієнти групи препарату порівняння отримували комбіновану терапію двома антибактеріальними препаратами, що включала застосування гентаміцину протягом перших 4 днів. Інфекції реєстрували під час лікування, а також у ранній та пізній періоди подальшого спостереження. Інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями, включали холангіт, алкогольний панкреатит, остеомієліт грудини/медіастиніт, інфаркт кишечнику, рецидив хвороби Крона, рецидивуючий катетер-асоційований сепсис та рецидивуючий уросепсис, спричинені різними грамнегативними бактеріями.

Частоту найпоширеніших побічних реакцій, згрупованих за системно-органними класами (SOC), що спостерігалися у дорослих пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*, які отримували даптоміцин у дозі 6 мг/кг, наведено в таблиці 7.

Рогалевска Н.А.

Таблиця 7. Частота побічних реакцій, що виникали у ≥ 5 % дорослих пацієнтів у групі лікування даптоміцином та з частотою ≥ такої у групі препарату порівняння у клінічному дослідженні бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*

Побічна реакція*	Дорослі пацієнти, n (%)	
	Даптоміцин 6 мг/кг (N = 120)	Препарат порівняння† (N = 116)
Інфекції та інвазії		
Сепсис, NOS	6 (5 %)	3 (3 %)
Бактеріємія	6 (5 %)	0 (0 %)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
Біль у животі, NOS	7 (6 %)	4 (3 %)
Загальні розлади та реакції у місці введення		
Біль у грудній клітці	8 (7 %)	7 (6 %)
Набряк, NOS	8 (7 %)	5 (4 %)
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Біль у глотці та гортані	10 (8 %)	2 (2 %)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Свербіж	7 (6 %)	6 (5 %)
Підвищене потовиділення	6 (5 %)	0 (0 %)
Психічні розлади		
Безсоння	11 (9 %)	8 (7 %)
Лабораторні показники		
Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові	8 (7 %)	1 (1 %)
Судинні розлади		
Артеріальна гіпертензія, NOS	7 (6 %)	3 (3 %)

* **NOS** — неуточнений (not otherwise specified).
† **Препарат порівняння:** ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 2 г внутрішньовенно кожні 4 години), кожен із початковим застосуванням гентаміцину в низькій дозі.

Нижченаведені реакції, які не включені до таблиці вище, у групі пацієнтів, які отримували даптоміцин, були розцінені як можливо або ймовірно пов'язані із застосуванням препарату:

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, лімфаденопатія, тромбоцитемія, тромбоцитопенія.
З боку серця: фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, зупинка серця.
З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.
З боку органів зору: нечіткість зору.
З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в епігастральній ділянці, біль у яснах, гіпестезія ротової порожнини.

Рогалевска Н.А.

Інфекції та інвазії: кандидозна інфекція неуточнена, вагінальний кандидоз, фунгемія, кандидоз ротової порожнини, грибкова інфекція сечовивідних шляхів.
Лабораторні показники: підвищення рівня фосфору в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), відхилення показників функції печінки, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, подовження протромбінового часу.
З боку обміну речовин та харчування: зниження апетиту, неуточнене.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія.
З боку нервової системи: дискінезія, парестезія.
Психічні розлади: галюцинації, неуточнені.
З боку нирок та сечовивідних шляхів: протеїнурія, порушення функції нирок, неуточнене.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: генералізований свербіж, везикулярний висип.

Інші клінічні дослідження у дорослих
У клінічних дослідженнях III фази за участю дорослих пацієнтів із негоспітальною пневмонією (CAP) частота летальних наслідків та частота серйозних кардіореспіраторних побічних явищ були вищими у пацієнтів, які отримували даптоміцин, порівняно з пацієнтами, які отримували препарат порівняння. Ці відмінності були зумовлені недостатньою терапевтичною ефективністю даптоміцину при лікуванні CAP у пацієнтів, у яких виникали ці побічні явища [див. розділ «Показання до застосування» (1.4)].

Зміни лабораторних показників у дорослих
Клінічні дослідження у дорослих пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин
У клінічних дослідженнях III фази при ускладнених уІШМТ за участю дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин у дозі 4 мг/кг, підвищення рівня КФК було зареєстровано як клінічне побічне явище у 15 із 534 (2,8 %) пацієнтів, які отримували даптоміцин, порівняно з 10 із 558 (1,8 %) пацієнтів, які отримували препарат порівняння. Із 534 пацієнтів, які отримували даптоміцин, в 1 пацієнта (0,2 %) спостерігалися симптоми болю або слабкості у м'язах, пов'язані з підвищенням рівня КФК більше ніж у 4 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН). Симптоми зникли протягом 3 днів, а рівень КФК повернувся до норми протягом 7–10 днів після припинення лікування [див. розділ «Особливості застосування» (5.2)].
У таблиці 8 узагальнено зміни рівня КФК порівняно з вихідним рівнем до завершення терапії у клінічних дослідженнях ускладнених уІШМТ за участю дорослих пацієнтів.

Таблиця 8. Частота підвищення рівня КФК порівняно з вихідним рівнем під час терапії у групі лікування даптоміцином або групі лікування препарату порівняння у III фазі досліджень уІШМТ у дорослих

Зміна рівня КФК	Усі дорослі пацієнти				Дорослі пацієнти з нормальним рівнем КФК на початковому рівні			
	Даптоміцин 4 мг/кг (N = 430), %	n	Препарат порівняння* (N = 459), %	n	Даптоміцин 4 мг/кг (N = 374), %	n	Препарат порівняння* (N = 392), %	n
Без підвищення	90,7	390	91,1	418	91,2	341	91,1	357
Максимальне значення > 1 × ВМН†	9,3	40	8,9	41	8,8	33	8,9	35
> 2 × ВМН	4,9	21	4,8	22	3,7	14	3,1	12

Зміна рівня КФК	Усі дорослі пацієнти				Дорослі пацієнти з нормальним рівнем КФК на початковому рівні			
	Даптоміцин 4 мг/кг (N = 430), %	n	Препарат порівняння* (N = 459), %	n	Даптоміцин 4 мг/кг (N = 374), %	n	Препарат порівняння* (N = 392), %	n
> 4 × ВМН	1,4	6	1,5	7	1,1	4	1,0	4
> 5 × ВМН	1,4	6	0,4	2	1,1	4	0,0	0
> 10 × ВМН	0,5	2	0,2	1	0,2	1	0,0	0

Примітка. Підвищення рівня КФК, що спостерігалося у дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин або препарат порівняння, не відрізнялося клінічно або статистично значущою мірою.
* **Препарат порівняння:** ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 4–12 г/добу внутрішньовенно, розподілені на декілька введень).
† **ВМН (верхня межа норми)** визначена як 200 Од/л.

Клінічне дослідження у дорослих пацієнтів з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими S. aureus

У клінічному дослідженні бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*, у дорослих пацієнтів при застосуванні даптоміцину в дозі 6 мг/кг у 11 із 120 (9,2 %) пацієнтів, які отримували даптоміцин, у тому числі у 2 пацієнтів із вихідним рівнем КФК > 500 Од/л, спостерігалося підвищення рівня КФК до > 500 Од/л порівняно з 1 із 116 (0,9 %) пацієнтів, які отримували препарат порівняння. Із 11 пацієнтів, які отримували даптоміцин, 4 раніше отримували або одночасно отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. У 3 із цих 11 пацієнтів, які отримували даптоміцин, лікування було припинено через підвищення рівня КФК, тоді як у пацієнта, який отримував препарат порівняння, лікування не припиняли [див. розділ «Особливості застосування» (5.2)].

Досвід клінічних досліджень у дітей

Клінічне дослідження у дітей з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин

Безпеку даптоміцину оцінювали в одному клінічному дослідженні у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ), до якого було включено 256 дітей віком від 1 до 17 років, які отримували даптоміцин внутрішньовенно, та 133 пацієнти, які отримували препарати порівняння. Пацієнти отримували дози залежно від віку 1 раз на добу протягом періоду лікування до 14 днів (медіана тривалості лікування становила 3 дні). Залежно від вікової групи застосовували такі дози: 10 мг/кг - дітям віком від 1 року до < 2 років; 9 мг/кг - дітям віком від 2 до 6 років; 7 мг/кг - дітям віком від 7 до 11 років; 5 мг/кг - дітям віком від 12 до 17 років [див. розділ «Клінічні дослідження» (14)]. Серед пацієнтів, які отримували даптоміцин, 51 % становили особи чоловічої статі, 49 % - жіночої статі; 46 % пацієнтів належали до європеоїдної раси, 32 % - до азійської.

Побічні реакції, що призвели до припинення лікування

У клінічному дослідженні при уІШМТ застосування даптоміцину було припинено через виникнення побічної реакції у 7 із 256 (2,7 %) пацієнтів, тоді як застосування препарату порівняння було припинено у 7 із 133 (5,3 %) пацієнтів.

Найпоширеніші побічні реакції

Частоту найпоширеніших побічних реакцій, згрупованих за системами органів, що спостерігалися у дітей з уІШМТ, наведено в таблиці 9.

Рогалевска Н.А.

Таблиця 9. Побічні реакції, що виникли у ≥ 2 % дітей у групі лікування даптоміцином та з частотою, що дорівнює або перевищує у групі з препаратом порівняння у клінічному дослідженні при уІШМТ

Побічна реакція	Даптоміцин (N = 256)	Препарат порівняння* (N = 133)
	n (%)	n (%)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
Діарея	18 (7,0)	7 (5,3)
Блювання	7 (2,7)	1 (0,8)
Біль у животі	5 (2,0)	0
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Свербіж	8 (3,1)	2 (1,5)
Загальні розлади та реакції у місці введення		
Підвищення температури тіла	10 (3,9)	4 (3,0)
Лабораторні показники		
Підвищення рівня КФК у крові	14 (5,5)	7 (5,3)
Розлади з боку нервової системи		
Головний біль	7 (2,7)	3 (2,3)

* **Препарати порівняння** включали внутрішньовенну терапію ванкоміцином, кліндаміцином або напівсинтетичним пеніциліном з антистафілококовою активністю (нафциліном, оксациліном або клоксациліном).

Профіль безпеки у клінічному дослідженні за участю дітей з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) був подібним до профілю безпеки, що спостерігався у дорослих пацієнтів із уІШМТ.

Клінічне дослідження бактеріємії, спричиненої S. aureus, у дітей

Безпеку даптоміцину оцінювали в одному клінічному дослідженні при бактеріємії, спричиненій *S. aureus*, у якому 55 дітей отримували даптоміцин внутрішньовенно, а 26 пацієнтів - препарати порівняння. Пацієнти отримували дози залежно від віку 1 раз на добу протягом періоду лікування до 42 днів (середня тривалість внутрішньовенного лікування становила 12 днів). Залежно від вікової групи застосовували такі дози: 12 мг/кг - дітям віком від 1 до < 6 років, 9 мг/кг - дітям віком від 7 до 11 років, 7 мг/кг - дітям віком від 12 до 17 років [див. розділ «Клінічні дослідження» (14)]. Серед пацієнтів, які отримували даптоміцин, 69 % становили особи чоловічої статі та 31 % - жіночої статі. Пацієнтів віком від 1 до < 2 років до дослідження не включали.

Побічні реакції, що призвели до припинення лікування

У дослідженні бактеріємії застосування даптоміцину було припинено через виникнення побічної реакції у 3 із 55 (5,5 %) пацієнтів, тоді як застосування препарату порівняння було припинено у 2 із 26 (7,7 %) пацієнтів.

Найпоширеніші побічні реакції

Частоту найпоширеніших побічних реакцій, згрупованих за системами органів, що спостерігалися у дітей з бактеріємією, наведено в таблиці 10.

Рогалевска Н.А.

Таблиця 10. Частота побічних реакцій, що виникали у ≥ 5 % дітей у групі лікування даптоміцином, що дорівнювала або перевищувала частоту у групі препарату порівняння у клінічному дослідженні бактеріємії у дітей

Побічна реакція	Даптоміцин (N = 55)	Препарат порівняння (N = 26)
	n (%)	n (%)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
Блювання	6 (10,9)	2 (7,7)
Лабораторні показники		
Підвищення рівня КФК у крові	4 (7,3)	0

* **Препарати порівняння** включали внутрішньовенну терапію ванкоміцином, цефазоліном або напівсинтетичним пеніциліном з антистафілококовою активністю (нафциліном, оксациліном або клоксациліном).

6.2 Постмаркетинговий досвід застосування

Нижченаведені побічні реакції були виявлені під час післяреєстраційного застосування даптоміцину. Оскільки повідомлення про ці реакції надходять добровільно від популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити частоту їх виникнення або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням лікарського засобу.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія.
Загальні розлади та реакції у місці введення: пірексія.
З боку імунної системи: анафілаксія; реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янку, задишку, утруднення ковтання, еритему тулуба та легеневу еозинофілію [див. розділи «Протипоказання» (4) та «Особливості застосування» (5.1)].
Інфекції та інвазії: діарея, асоційована з *Clostridioides difficile* [див. розділ «Особливості застосування» (5.8)].
Лабораторні показники: зниження кількості тромбоцитів.
З боку опорно-рухової системи: підвищення рівня міоглобіну; рабдоміоліз (деякі повідомлення стосувалися пацієнтів, які одночасно отримували даптоміцин та інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) [див. розділи «Особливості застосування» (5.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, еозинофільна пневмонія, організуюча пневмонія [див. розділ «Особливості застосування» (5.3)].
З боку нервової системи: периферична нейропатія [див. розділ «Особливості застосування» (5.6)].
З боку шкіри та підшкірної клітковини: тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та везикулобульозний висип з ураженням слизової оболонки або без неї (синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз), а також гострий генералізований екзантематозний пустульоз [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].
З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання.
З боку обміну речовин та харчування: гіперкаліємія.
З боку нирок та сечовивідних шляхів: гостре ураження нирок, ниркова недостатність, ниркова недостатність із втратою функції та тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) [див. розділ «Особливості застосування» (5.5)].
З боку органів чуття: порушення зору.

Рогалевска Н.А.

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

У здорових дорослих добровольців одночасне застосування даптоміцину та симвастатину не впливало на мінімальні концентрації симвастатину у плазмі крові; випадків міопатії скелетних м'язів не зареєстровано [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Однак інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти міопатію, що проявляється болем або слабкістю у м'язах, пов'язаними з підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК). У клінічному дослідженні фази 3 бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*, у дорослих у деяких пацієнтів, які раніше отримували або одночасно отримували інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, спостерігалося підвищення рівня КФК [див. розділ «Побічні реакції» (6.1)]. Досвід одночасного застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та даптоміцину у пацієнтів обмежений; тому у пацієнтів, які отримують даптоміцин, слід розглянути можливість тимчасового припинення застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

7.2 Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень

Встановлено, що клінічно значущі концентрації даптоміцину у плазмі крові можуть спричиняти значне, залежне від концентрації хибне подовження протромбінового часу (ПЧ) та підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при використанні для аналізу певних рекомбінантних тромбопластинових реагентів. Можливість отримання хибно підвищених результатів ПЧ/МНВ внаслідок взаємодії з рекомбінантним тромбопластиновим реагентом можна зменшити, якщо зразки для визначення ПЧ або МНВ відбирати приблизно в момент досягнення мінімальної концентрації даптоміцину у плазмі крові. Однак навіть при мінімальній концентрації рівень даптоміцину може бути достатнім для виникнення такої взаємодії.

У разі отримання аномально високого результату ПЧ/МНВ у пацієнта, який отримує даптоміцин, рекомендується:

1. Повторно визначити ПЧ/МНВ, відібравши зразок безпосередньо перед введенням наступної дози даптоміцину (тобто при мінімальній концентрації препарату). Якщо значення ПЧ/МНВ, визначене при мінімальній концентрації, залишається значно вищим за очікуване, слід розглянути можливість визначення ПЧ/МНВ альтернативним методом.
2. Провести оцінку інших можливих причин аномального підвищення ПЧ/МНВ.

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Резюме ризиків

Обмежених опублікованих даних щодо застосування даптоміцину вагітним жінкам недостатньо для оцінки пов'язаного із застосуванням препарату ризику серйозних вроджених вад розвитку та викидня. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах даптоміцин вводили щурам і кролям внутрішньовенно в період органогенезу в дозах, що відповідно у 2 та 4 рази перевищували рекомендовану для людини дозу 6 мг/кг (у перерахунку на площу поверхні тіла). Ознак несприятливого впливу на розвиток не спостерігалося.

Фоновий ризик серйозних вроджених вад розвитку та викидня для популяції, для якої показане застосування препарату, невідомий. Усі вагітності пов'язані з певним фоновим ризиком вроджених вад розвитку, втрати вагітності або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США розрахунковий фоновий ризик серйозних вроджених вад розвитку та викидня при клінічно підтвердженій вагітності становить відповідно 2–4 % та 15–20 %.

Рогалевска Н.А.

Дані

Дані, отримані у дослідженнях на тваринах

Вагітним щурам даптоміцин вводили внутрішньовенно у дозах 5, 20 або 75 мг/кг/добу з 6-го по 18-й день вагітності. При застосуванні дози 75 мг/кг/добу спостерігалося зменшення приросту маси тіла самок.

При застосуванні найвищої дози 75 мг/кг/добу, що приблизно у 2 рази перевищує максимальну рекомендовану для людини дозу 6 мг/кг (у перерахунку на площу поверхні тіла), впливу на ембріон/плід не спостерігалося.

Вагітним кролицям даптоміцин вводили внутрішньовенно у дозах 5, 20 або 75 мг/кг/добу з 6-го по 15-й день вагітності. При застосуванні дози 75 мг/кг/добу спостерігалося зменшення приросту маси тіла та споживання їжі у самок. При застосуванні найвищої дози 75 мг/кг/добу, що приблизно у 4 рази перевищує максимальну рекомендовану для людини дозу 6 мг/кг (у перерахунку на площу поверхні тіла), впливу на ембріон/плід не спостерігалося.

У комбінованому дослідженні фертильності та пре-/постнатального розвитку даптоміцин вводили самкам щурів внутрішньовенно у дозах 2, 25 або 75 мг/кг/добу, починаючи за 14 днів до спарювання і до 20-го дня лактації/післяпологового періоду. Впливу на пре-/постнатальний розвиток не спостерігалося при застосуванні доз до 75 мг/кг/добу включно, що приблизно у 2 рази перевищує максимальну рекомендовану для людини дозу 6 мг/кг (у перерахунку на площу поверхні тіла)[1].

8.2 Годування груддю

Резюме ризиків

Згідно з обмеженими опублікованими даними, даптоміцин проникає у грудне молоко; доза, яку отримує дитина з грудним молоком, становить 0,1 % дози матері (див. «Дані»)[2,3,4]. Інформація щодо впливу даптоміцину на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, або щодо впливу даптоміцину на продукцію грудного молока відсутня.

Слід враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини разом із клінічною необхідністю застосування даптоміцину для матері та будь-якими потенційними несприятливими ефектами даптоміцину або основного захворювання матері на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні.

8.4 Застосування дітям

Безпека та ефективність даптоміцину при лікуванні ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин (уІШМТ) та інфекцій кровотоку (бактеріємії), спричинених *S. aureus*, встановлені для дітей віком від 1 до 17 років. Застосування даптоміцину у цих вікових групах підтверджується даними належних і добре контрольованих досліджень у дорослих, додатковими даними фармакокінетичних досліджень у дітей, а також даними досліджень безпеки, ефективності та фармакокінетики (ФК) у дітей з уІШМТ та інфекціями кровотоку, спричиненими *S. aureus* [див. розділи «Побічні реакції» (6.1), «Клінічна фармакологія» (12.3) та «Клінічні дослідження» (14.1, 14.2)].

Безпека та ефективність застосування дітям віком до 1 року не встановлені. Слід уникати застосування даптоміцину дітям віком до 1 року у зв'язку з ризиком потенційного впливу на м'язову, нервово-м'язову та/або нервову систему (периферичну та/або центральну), що спостерігався у новонароджених собак [див. розділи «Особливості застосування» (5.7) та «Доклінічна токсикологія» (13.2)].

Даптоміцин не показаний дітям із порушенням функції нирок, оскільки режим дозування для цієї групи пацієнтів не встановлений.

Застосування даптоміцину дітям з іншими бактеріальними інфекціями не вивчалося.

Рогалевска Н.А.

8.5 Застосування пацієнтам літнього віку

Із 534 дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин у контрольованих клінічних дослідженнях III фази при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин (уІШМТ), 27 % були віком ≥ 65 років, а 12 % - віком ≥ 75 років. Із 120 дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин у контрольованому клінічному дослідженні III фази при бактеріємії/ендокардиті, спричинених *S. aureus*, 25 % були віком ≥ 65 років, а 16 % - віком ≥ 75 років.

У клінічних дослідженнях III фази у дорослих пацієнтів із уІШМТ та бактеріємією/ендокардитом, спричиненими *S. aureus*, частота клінічно успішних результатів була нижчою у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з пацієнтами віком < 65 років. Крім того, побічні явища, що виникли під час лікування, частіше спостерігалися у пацієнтів віком ≥ 65 років, ніж у пацієнтів віком < 65 років.

Експозиція даптоміцину була вищою у здорових осіб літнього віку порівняно зі здоровими дорослими особами молодшого віку. Однак пацієнтам літнього віку з кліренсом креатиніну (CL_{CR}) ≥ 30 мл/хв корекція дози даптоміцину не потрібна [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.6) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].

8.6 Пацієнти з порушенням функції нирок

Даптоміцин виводиться переважно нирками; тому дорослим пацієнтам із CL_{CR} < 30 мл/хв, у тому числі пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі або постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (CAPD), рекомендується корекція інтервалу між введеннями даптоміцину. У дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок функцію нирок та рівень креатинфосфокінази (КФК) слід контролювати частіше ніж один раз на тиждень [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.6), «Особливості застосування» (5.2, 5.10) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Режим дозування даптоміцину для дітей із порушенням функції нирок не встановлений.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

У разі передозування рекомендується проводити підтримувальну терапію, забезпечуючи збереження клубочкової фільтрації. Даптоміцин повільно виводиться з організму шляхом гемодіалізу (приблизно 15 % введеної дози виводиться протягом 4 годин) та перитонеального діалізу (приблизно 11 % введеної дози виводиться протягом 48 годин). Застосування високопроникних діалізних мембран (*high-flux*) протягом 4 годин гемодіалізу може збільшувати частку виведеної дози порівняно із застосуванням низькопроникних мембран (*low-flux*).

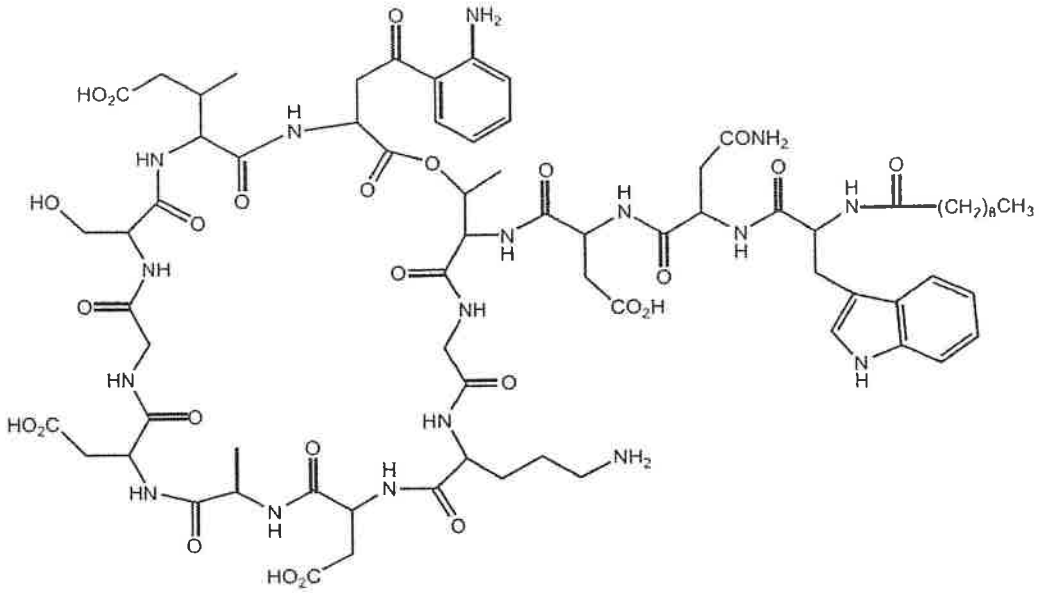
11 ОПИС

Даптоміцин для ін'єкцій містить даптоміцин — циклічний ліпопептидний антибактеріальний засіб, отриманий шляхом ферментації *Streptomyces roseosporus*.

Хімічна назва: N-деканоїл-L-триптофіл-D-аспарагініль-L-аспартил-L-треонілгліцил-L-орнітил-L-аспартил-D-аланіл-L-аспартилгліцил-D-серил-трео-3-метил-L-глутаміл-3-антранілоїл-L-аланін ε1-лактон.

Хімічна структура:

Рогалевска Н.А.



Емпірична формула — $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$; молекулярна маса — 1620,67.
Даптоміцин для ін'єкцій постачається у флаконі для одноразового застосування у вигляді стерильного ліофілізованого порошку або ліофілізованої маси від блідо-жовтого до світло-коричневого кольору, що не містить консервантів та містить приблизно 350 мг даптоміцину, для внутрішньовенного (в/в) введення після відновлення 0,9 % розчином натрію хлориду [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.7)].
Єдиною допоміжною речовиною є натрію гідроксид, який використовується для коригування pH; значення pH становить від 4,0 до 5,0. Свіжоприготований відновлений розчин даптоміцину для ін'єкцій має колір від блідо-жовтого до світло-коричневого.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Даптоміцин є антибактеріальним лікарським засобом [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.4)].

12.2 Фармакодинаміка

На підставі даних, отриманих на тваринних моделях інфекції, встановлено, що антимікробна активність даптоміцину, ймовірно, корелює зі співвідношенням AUC/MIC (площа під кривою «концентрація–час»/мінімальна інгібуюча концентрація) для певних патогенних мікроорганізмів, у тому числі *S. aureus*.
Основний фармакокінетичний/фармакодинамічний параметр, який найкраще корелює з клінічним та мікробіологічним вилікуванням, у клінічних дослідженнях даптоміцину не встановлений.

12.3 Фармакокінетика

Введення даптоміцину дорослим протягом 30 хвилин

Середні значення та стандартні відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів даптоміцину у рівноважному стані після внутрішньовенного (в/в) введення здоровим дорослим особам молодого віку протягом 30 хвилин у дозах від 4 до 12 мг/кг кожні 24 години наведено в таблиці 11.

Таблиця 11. Середні значення (SD) фармакокінетичних параметрів даптоміцину у здорових дорослих добровольців у рівноважному стані

Доза*† (мг/кг)	Фармакокінетичні параметри‡				
	AUC_{0-24} (мкг•год/мл)	$t_{1/2}$ (год)	V_{ss} (л/кг)	CL_T (мл/год/кг)	C_{max} (мкг/мл)
4 (N = 6)	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	57,8 (3,0)
6 (N = 6)	632 (78)	7,9 (1,0)	0,101 (0,007)	9,1 (1,5)	93,9 (6,0)
8 (N = 6)	858 (213)	8,3 (2,2)	0,101 (0,013)	9,0 (3,0)	123,3 (16,0)
10 (N = 9)	1039 (178)	7,9 (0,6)	0,098 (0,017)	8,8 (2,2)	141,1 (24,0)
12 (N = 9)	1277 (253)	7,7 (1,1)	0,097 (0,018)	9,0 (2,8)	183,7 (25,0)

* Даптоміцин вводили шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.
† Дози даптоміцину понад 6 мг/кг не затверджені.
‡ **AUC_{0-24}** — площа під кривою «концентрація–час» від 0 до 24 годин; **$t_{1/2}$** — період напіввиведення; **V_{ss}** — об'єм розподілу у рівноважному стані; **CL_T** — загальний плазмовий кліренс; **C_{max}** — максимальна концентрація у плазмі крові.

Фармакокінетика даптоміцину загалом була лінійною та не залежала від часу при застосуванні даптоміцину в дозах від 4 до 12 мг/кг кожні 24 години шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин тривалістю до 14 днів. Рівноважні мінімальні концентрації досягалися після введення третьої добової дози. Середні (SD) мінімальні рівноважні концентрації після введення доз 4, 6, 8, 10 та 12 мг/кг кожні 24 години становили відповідно 5,9 (1,6), 6,7 (1,6), 10,3 (5,5), 12,9 (2,9) та 13,7 (5,2) мкг/мл.

Введення даптоміцину протягом 2 хвилин дорослим
Після внутрішньовенного введення даптоміцину протягом 2 хвилин здоровим дорослим добровольцям у дозах 4 мг/кг (N=8) та 6 мг/кг (N=12) середні (SD) значення системної експозиції у рівноважному стані (AUC) становили відповідно 475 (71) та 701 (82) мкг·год/мл. Значення максимальної концентрації у плазмі крові (Cmax) наприкінці 2-хвилинного періоду введення в цьому дослідженні не вдалося належним чином визначити. Однак з використанням фармакокінетичних параметрів, отриманих в окремому дослідженні за участю 14 здорових дорослих добровольців, які отримали одноразову дозу даптоміцину 6 мг/кг внутрішньовенно протягом 30 хвилин, було змодельовано рівноважні значення C_{max} для даптоміцину в дозах 4 та 6 мг/кг при внутрішньовенному введенні протягом 2 хвилин.
Змодельовані середні (SD) рівноважні значення Cmax становили відповідно 77,7 (8,1) та 116,6 (12,2) мкг/мл.

Розподіл
Даптоміцин оборотно зв'язується з білками плазми крові людини, переважно із сироватковим альбуміном, незалежно від концентрації. Середній загальний ступінь зв'язування становить 90–93 %.
У клінічних дослідженнях середній ступінь зв'язування з білками сироватки крові у дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CL_{CR}) ≥30 мл/хв був порівнянним із таким у здорових дорослих осіб із нормальною функцією нирок.
Водночас спостерігалася тенденція до зниження зв'язування з білками сироватки крові в осіб із CLCR <30 мл/хв (88 %), у тому числі в осіб, які перебували на гемодіалізі (86 %) та постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (CAPD) (84 %). Зв'язування даптоміцину з білками у дорослих пацієнтів із помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом–П'ю) було подібним до такого у здорових дорослих осіб.

Рогалевска Н.А.

Об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) даптоміцину у здорових дорослих становив приблизно 0,1 л/кг і не залежав від дози.

Метаболізм

У дослідженнях in vitro даптоміцин не метаболізувався мікросомами печінки людини.

У 5 здорових дорослих після інфузії радіоактивно міченого ^{14}C-даптоміцину загальна радіоактивність плазми крові була подібною до концентрації, визначеної за допомогою мікробіологічного методу. У сечі були виявлені неактивні метаболіти, що визначали за різницею між загальною радіоактивною концентрацією та мікробіологічно активною концентрацією.

В окремому дослідженні метаболіти у плазмі крові в 1-й день після введення даптоміцину в дозі 6 мг/кг дорослим не виявляли. У сечі були виявлені незначні кількості трьох окиснених метаболітів та однієї неідентифікованої сполуки. Місце метаболізму не встановлено.

Виведення

Даптоміцин виводиться переважно нирками.

У дослідженні балансу маси за участю 5 здорових дорослих із застосуванням радіоактивно міченого даптоміцину приблизно 78 % введеної дози було виявлено в сечі за показником загальної радіоактивності (приблизно 52 % дози — за мікробіологічно активною концентрацією), а 5,7 % введеної дози було виявлено у фекаліях (збір здійснювали протягом періоду до 9 днів) за показником загальної радіоактивності.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Фармакокінетичні параметри, отримані на основі популяційного аналізу, визначали у дорослих пацієнтів з інфекціями (ускладнені інфекції шкіри та структур шкіри [уІШМТ] та бактеріємія, спричинена *S. aureus*) і дорослих осіб без інфекцій із різним ступенем порушення функції нирок (таблиця 12).

Загальний плазмовий кліренс (CL_T), період напіввиведення ($t_{½}$) та об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) у пацієнтів із уІШМТ були подібними до таких у пацієнтів із бактеріємією, спричиненою *S. aureus*. Після введення даптоміцину в дозі 4 мг/кг кожні 24 години шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин середній CL_T був відповідно на 9 %, 22 % та 46 % нижчим в осіб і пацієнтів із: легким порушенням функції нирок (CL_{CR} 50–80 мл/хв); помірним порушенням (CL_{CR} 30–<50 мл/хв); тяжким порушенням (CL_{CR} <30 мл/хв), порівняно з особами з нормальною функцією нирок (CLCR >80 мл/хв). Середні системна експозиція у рівноважному стані (AUC), $t_{½}$ та Vss збільшувалися зі зниженням функції нирок. Водночас середнє значення AUC у пацієнтів із CLCR 30–80 мл/хв суттєво не відрізнялося від середнього значення AUC у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Середнє значення AUC у пацієнтів із CLCR <30 мл/хв та у пацієнтів, які перебували на діалізі (CAPD та гемодіаліз із введенням препарату після сеансу діалізу), було приблизно у 2 та 3 рази вище відповідно, ніж у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Середнє значення Cmax становило 60–70 мкг/мл у пацієнтів із CLCR ≥30 мл/хв, тоді як у пацієнтів із CLCR <30 мл/хв середнє Cmax становило 41–58 мкг/мл.

Після введення даптоміцину в дозі 6 мг/кг кожні 24 години шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин середнє Cmax у пацієнтів із легким та помірним порушенням функції нирок становило 80–114 мкг/мл і було подібним до такого у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Рогалевска Н.А.

Таблиця 12. Середні (SD) популяційні фармакокінетичні параметри даптоміцину після інфузійного введення даптоміцину в дозі 4 мг/кг або 6 мг/кг дорослим пацієнтам з інфекціями та дорослим особам без інфекцій із різним ступенем порушення функції нирок

Функція нирок	Pharmacokinetic Parameters*					
	$t_{1/2}$† (год), 4 мг/кг	V_{ss}† (л/кг), 4 мг/кг	CL_T† (мл/год/кг), 4 мг/кг	$AUC_{0-\infty}$† (мкг•год/мл), 4 мг/кг	AUC_{ss}‡ (мкг•год/мл), 6 мг/кг	$C_{min,ss}$‡ (мкг/мл), 6 мг/кг
Нормальна функція нирок (CL_{CR} >80 мл/хв)	9,39 (4,74), N=165	0,13 (0,05), N=165	10,9 (4,0), N=165	417 (155), N=165	545 (296), N=62	6,9 (3,5), N=61
Легке порушення функції нирок (CL_{CR} 50–80 мл/хв)	10,75 (8,36), N=64	0,12 (0,05), N=64	9,9 (4,0), N=64	466 (177), N=64	637 (215), N=29	12,4 (5,6), N=29
Помірне порушення функції нирок (CL_{CR} 30–<50 мл/хв)	14,70 (10,50), N=24	0,15 (0,06), N=24	8,5 (3,4), N=24	560 (258), N=24	868 (349), N=15	19,0 (9,0), N=14
Тяжке порушення функції нирок (CL_{CR} <30 мл/хв)	27,83 (14,85), N=8	0,20 (0,15), N=8	5,9 (3,9), N=8	925 (467), N=8	1050 (892), N=2	24,4 (21,4), N=2
Гемодіаліз	30,51 (6,51), N=16	0,16 (0,04), N=16	3,9 (2,1), N=16	1193 (399), N=16	Н/З	Н/З
CAPD (постійний амбулаторний перитонеальний діаліз)	27,56 (4,53), N=5	0,11 (0,02), N=5	2,9 (0,4), N=5	1409 (238), N=5	Н/З	Н/З

Примітка: даптоміцин вводили протягом 30 хвилин.

* CL_{CR} — кліренс креатиніну, розрахований за рівнянням Кокрофта–Голта з використанням фактичної маси тіла; CAPD — постійний амбулаторний перитонеальний діаліз; $AUC_{0-\infty}$ — площа під кривою «концентрація–час», екстрапольована до нескінченності; AUC_{ss} — площа під кривою «концентрація–час», розрахована протягом 24-годинного інтервалу дозування у рівноважному стані; $C_{min,ss}$ — мінімальна концентрація у рівноважному стані; NA — не застосовується.

† Параметри, отримані після введення одноразової дози пацієнтам з ускладненими інфекціями шкіри та структур шкіри та здоровим добровольцям.

‡ Параметри, отримані у рівноважному стані у пацієнтів із бактеріємією, спричиненою *S. aureus*.

Оскільки виведення нирками є основним шляхом елімінації, дорослим пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (CL_{CR} <30 мл/хв) необхідна корекція інтервалу між введеннями даптоміцину [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.6)].

Пацієнти з порушенням функції печінки

Фармакокінетику даптоміцину оцінювали у 10 дорослих осіб із помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) та порівнювали з фармакокінетикою у здорових дорослих добровольців (N=9), зіставних за статтю, віком та масою тіла. Фармакокінетика даптоміцину в осіб із помірним порушенням функції печінки не змінювалася. При застосуванні даптоміцину пацієнтам із легким та помірним порушенням

Рогалевска Н.А.

функції печінки корекція дози не потрібна. Фармакокінетику даптоміцину у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) не оцінювали.

Стать
Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці даптоміцину, пов'язаних зі статтю, не спостерігалося. При застосуванні даптоміцину корекція дози залежно від статі не потрібна.

Пацієнти літнього віку
Фармакокінетику даптоміцину оцінювали у 12 здорових осіб літнього віку (≥75 років) та 11 здорових молодих дорослих осіб контрольної групи (віком від 18 до 30 років). Після введення одноразової дози даптоміцину 4 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин середній загальний кліренс даптоміцину в осіб літнього віку був приблизно на 35 % нижчим, а середнє значення $AUC_{0-\infty}$ - приблизно на 58 % вищим, ніж у здорових молодих дорослих осіб. Відмінностей у C_{max} не спостерігалося [див. розділ «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.5)].

Пацієнти з ожирінням
Фармакокінетику даптоміцину оцінювали у 6 дорослих осіб із помірним ожирінням (індекс маси тіла [ІМТ] 25–39,9 кг/м²) та 6 дорослих осіб із вираженим ожирінням (ІМТ ≥40 кг/м²), а також у контрольних осіб, зіставних за віком, статтю та функцією нирок. Після введення одноразової дози даптоміцину 4 мг/кг, розрахованої на підставі загальної маси тіла, шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин загальний плазмовий кліренс даптоміцину, нормалізований за загальною масою тіла, був приблизно на 15 % нижчим в осіб із помірним ожирінням та на 23 % нижчим в осіб із вираженим ожирінням порівняно з контрольною групою осіб без ожиріння. AUC0–∞ даптоміцину була приблизно на 30 % вищою в осіб із помірним ожирінням та на 31 % вищою в осіб із вираженим ожирінням порівняно з контрольною групою осіб без ожиріння. Найімовірніше, ці відмінності були зумовлені відмінностями у нирковому кліренсі даптоміцину. Корекція дози даптоміцину у пацієнтів з ожирінням не потрібна.

Діти
Фармакокінетику даптоміцину у дітей оцінювали у 3 фармакокінетичних дослідженнях з одноразовим введенням препарату. Загалом нормалізований за масою тіла загальний кліренс у дітей був вищим, ніж у дорослих, і збільшувався зі зменшенням віку, тоді як період напіввиведення мав тенденцію до скорочення зі зменшенням віку. Нормалізовані за масою тіла загальний кліренс та період напіввиведення даптоміцину у дітей віком від 2 до 6 років були подібними при застосуванні різних доз.

Було проведено дослідження для оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики даптоміцину у дітей віком від 1 до 17 років включно з ускладненими інфекціями шкіри та структур шкіри (уІШМТ), спричиненими грампозитивними патогенами. Пацієнтів розподілили на 4 вікові групи [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.1)] та застосовували даптоміцин внутрішньовенно в дозах від 5 до 10 мг/кг один раз на добу. Після введення багаторазових доз експозиція даптоміцину (AUCss та Cmax,ss) була подібною в різних вікових групах після корекції дози залежно від маси тіла та віку (таблиця 13).

Рогалевска Н.А.

Таблиця 13. Середні (SD) популяційні фармакокінетичні параметри даптоміцину у дітей з ускладненими інфекціями шкіри та структур шкіри (уІШМТ)

Вік	Фармакокінетичні параметри						
	Доза (мг/кг)	Тривалість інфузії (хв)	AUC_{ss} (мкг•год/мл)	$t_{½}$ (год)	V_{ss} (мл)	CLT (мл/год/кг)	$C_{max,ss}$ (мкг/мл)
12–17 років (N=6)	5	30	434 (67,9)	7,1 (0,9)	8200 (3250)	11,8 (2,15)	76,4 (6,75)
7–11 років (N=2)	7	30	543*	6,8*	4470*	13,2*	92,4*
2–6 років (N=7)	9	60	452 (93,1)	4,6 (0,8)	2750 (832)	20,8 (4,29)	90,3 (14,0)
від 1 року до <2 років (N=27)	10	60	462 (138)	4,8 (0,6)	1670 (446)	23,1 (5,43)	81,6 (20,7)

AUC_{ss} - площа під кривою «концентрація–час» у рівноважному стані; CL_T - кліренс, нормалізований за масою тіла; V_{ss} - об'єм розподілу в рівноважному стані; $t_{½}$ - термінальний період напіввиведення.
* Середнє значення розраховано для N=2.

Було проведено дослідження для оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики даптоміцину у дітей з бактеріємією, спричиненою *S. aureus*. Пацієнтів розподілили на 3 вікові групи [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)] та застосовували даптоміцин внутрішньовенно у дозах від 7 до 12 мг/кг один раз на добу.

Після введення багаторазових доз експозиція даптоміцину (AUC_{ss} та $C_{max,ss}$) була подібною у різних вікових групах після корекції дози залежно від маси тіла та віку (таблиця 14).

Таблиця 14. Середні (SD) фармакокінетичні параметри даптоміцину у дітей з бактеріємією

Вік	Доза (мг/кг)	Тривалість інфузії (хв)	AUC_{ss} (мкг•год/мл)	$t_{½}$ (год)	V_{ss} (мл)	CL_T (мл/год/кг)	$C_{max,ss}$ (мкг/мл)
12–17 років (N=13)	7	30	656 (334)	7,5 (2,3)	6420 (1980)	12,4 (3,9)	104 (35,5)
7–11 років (N=19)	9	30	579 (116)	6,0 (0,8)	4510 (1470)	15,9 (2,8)	104 (14,5)
2–6 років (N=19)	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

AUC_{ss} — площа під кривою «концентрація–час» у рівноважному стані; CL_T — кліренс, нормалізований за масою тіла; V_{ss} — об'єм розподілу в рівноважному стані; $t_{½}$ — термінальний період напіввиведення.
До дослідження не включали дітей віком від 1 року до <2 років. Моделювання з використанням популяційної фармакокінетичної моделі продемонструвало, що AUC_{ss} даптоміцину у дітей віком від 1 року до <2 років, які отримують дозу 12 мг/кг один раз на добу, буде порівнянною з AUC_{ss} у дорослих пацієнтів, які отримують дозу 6 мг/кг один раз на добу.

Рогалевска Н.А.

Дослідження взаємодії лікарських засобів

Дослідження in vitro

Дослідження *in vitro* з використанням гепатоцитів людини свідчать, що даптоміцин не пригнічує та не індукує активність таких ізоферментів цитохрому Р450 людини: 1А2, 2А6, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 та 3А4. Малоймовірно, що даптоміцин пригнічуватиме або індукуватиме метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються системою Р450.

Азтреонам

У дослідженні, в якому 15 здорових дорослих осіб отримували одноразову дозу даптоміцину 6 мг/кг внутрішньовенно та комбіновану дозу даптоміцину 6 мг/кг внутрішньовенно і азтреонаму 1 г внутрішньовенно, які вводили протягом 30 хвилин, азтреонам суттєво не впливав на C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ даптоміцину.

Тобраміцин

У дослідженні, в якому 6 здорових дорослих чоловіків отримували одноразово даптоміцин 2 мг/кг внутрішньовенно, тобраміцин 1 мг/кг внутрішньовенно, а також обидва препарати у комбінації протягом 30 хвилин, середні значення Cmax та AUC0–∞ даптоміцину були відповідно на 12,7 % та 8,7 % вищими при одночасному застосуванні даптоміцину з тобраміцином.

Середні значення Cmax та $AUC_{0-\infty}$ тобраміцину були відповідно на 10,7 % та 6,6 % нижчими при одночасному застосуванні тобраміцину з даптоміцином. Ці відмінності не були статистично значущими. Взаємодія між даптоміцином і тобраміцином при застосуванні даптоміцину в клінічній дозі невідома.

Варфарин

У 16 здорових дорослих осіб застосування даптоміцину в дозі 6 мг/кг кожні 24 години шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин упродовж 5 днів з одночасним застосуванням одноразової пероральної дози варфарину (25 мг) на 5-й день не мало суттєвого впливу на фармакокінетику жодного з препаратів та суттєво не змінювало МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

Симвастатин

У 20 здорових дорослих осіб, які отримували стабільну добову дозу симвастатину 40 мг, застосування даптоміцину в дозі 4 мг/кг кожні 24 години шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин упродовж 14 днів (N=10) не впливало на мінімальні концентрації симвастатину в плазмі крові та не було пов'язане з вищою частотою виникнення побічних реакцій, включаючи міопатію скелетних м'язів, порівняно з особами, які отримували плацебо один раз на добу (N=10) [див. розділи «Особливості застосування» (5.2) та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)].

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду (500 мг 4 рази на добу) та одноразової дози даптоміцину 4 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин у дорослих суттєво не змінювало Cmax або $AUC_{0-\infty}$ даптоміцину.

12.4 Мікробіологія

Даптоміцин належить до класу циклічних ліпопептидних антибактеріальних засобів. Даптоміцин має клінічне застосування для лікування інфекцій, спричинених аеробними грампозитивними бактеріями. Спектр активності даптоміцину *in vitro* охоплює більшість клінічно значущих грампозитивних патогенних бактерій.

Даптоміцин *in vitro* проявляє швидку, залежну від концентрації бактерицидну активність щодо грампозитивних бактерій. Це було продемонстровано як за допомогою кривих «час–знищення», так і за співвідношенням МБК/МІК (мінімальна бактерицидна

концентрація/мінімальна інгібуюча концентрація) з використанням методу розведення у бульйоні.
Даптоміцин зберігав бактерицидну активність *in vitro* щодо *S. aureus* у стаціонарній фазі росту в моделі ендокардіальних вегетацій. Клінічна значущість цього явища невідома.

Механізм дії
Даптоміцин зв'язується з мембранами бактеріальних клітин і спричиняє швидку деполяризацію мембранного потенціалу. Втрата мембранного потенціалу призводить до пригнічення синтезу ДНК, РНК і білка, що спричиняє загибель бактеріальної клітини.

Резистентність
Механізм(и) резистентності до даптоміцину повністю не з'ясований(і). На сьогодні не відомі трансмісивні генетичні елементи, які зумовлюють резистентність до даптоміцину.

Взаємодія з іншими антибактеріальними засобами
У дослідженнях *in vitro* вивчали взаємодію даптоміцину з іншими антибактеріальними засобами. Антагонізму, визначеного за результатами досліджень кривих «час–знищення», не спостерігалося. *In vitro* було продемонстровано синергічну взаємодію даптоміцину з аміноглікозидами, β-лактамними антибактеріальними засобами та рифампіцином щодо деяких штамів стафілококів (включаючи деякі метицилінорезистентними штамами) та ентерококів (включаючи деякі ванкоміцинорезистентні ізоляти).

Дослідження ускладнених інфекцій шкіри та структур шкіри (уІШМТ) у дорослих
Поява нечутливих до даптоміцину ізолятів спостерігалася у 2 інфікованих пацієнтів у сукупності клінічних досліджень фази 2 та основних клінічних досліджень фази 3 щодо уІШМТ у дорослих пацієнтів.
В одному випадку нечутливий ізолят *S. aureus* було виділено у пацієнта в дослідженні фази 2, який протягом перших 5 днів терапії отримував даптоміцин у дозі, нижчій за передбачену протоколом. У другому випадку нечутливий *Enterococcus faecalis* було виділено у пацієнта з інфікованою хронічною пролежневою виразкою, який був включений до дослідження терапії порятунку.

Бактеріємія/ендокардит, спричинені *S. aureus*, та інші післяреєстраційні дослідження у дорослих
У подальших клінічних дослідженнях у дорослих пацієнтів були виділені нечутливі ізоляти. *S. aureus* було виділено в одного пацієнта в дослідженні застосування препарату з міркувань гуманності та у 7 пацієнтів у дослідженні бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus* [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)]. *E. faecium* було виділено в одного пацієнта в дослідженні ванкоміцинорезистентних ентерококів.

Антимікробна активність
Було продемонстровано, що даптоміцин активний щодо більшості ізолятів наведених нижче мікроорганізмів як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях [див. розділ «Показання до застосування» (1)].

Грампозитивні бактерії
Enterococcus faecalis (лише ванкоміцин-чутливі штамами)
Staphylococcus aureus (включаючи метицилін-резистентні штамами)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*
Streptococcus pyogenes

Рогалевска Н.А.

Наведені нижче дані отримані in vitro, однак їх клінічна значущість невідома. Щонайменше 90% наведених нижче бактерій мають мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) in vitro, що є меншою або дорівнює граничному значенню чутливості до даптоміцину для ізолятів відповідного роду або групи мікроорганізмів. Однак ефективність даптоміцину при лікуванні клінічних інфекцій, спричинених цими бактеріями, не була встановлена в адекватних та добре контрольованих клінічних дослідженнях.

Грампозитивні бактерії
Corynebacterium jeikeium
Enterococcus faecalis (ванкоміцин-резистентні штамами)
Enterococcus faecium (включаючи ванкоміцин-резистентні штамами)
Staphylococcus epidermidis (включаючи метицилін-резистентні штамами)
Staphylococcus haemolyticus

Визначення чутливості
Для отримання спеціальної інформації щодо критеріїв інтерпретації результатів тестування чутливості, відповідних методів тестування та стандартів контролю якості, визнаних FDA для цього лікарського засобу, див.: https://www.fda.gov/STIC.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Довготривалі дослідження канцерогенності на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу даптоміцину не проводили. Однак у комплексі тестів на генотоксичність не було виявлено ані мутагенного, ані кластогенного потенціалу, включаючи тест Еймса, тест на генні мутації у клітинах ссавців, тест на хромосомні аберації у клітинах яєчника китайського хом'яка, тест на мікроядра *in vivo*, тест репарації ДНК *in vitro* та тест на обмін сестринськими хроматидами *in vivo* у китайських хом'яків.

Даптоміцин не впливав на фертильність або репродуктивну функцію самців і самок щурів при внутрішньовенному введенні в дозах 25, 75 або 150 мг/кг/добу, що відповідає приблизно до 9-кратного розрахункового рівня експозиції у людини на підставі AUC_s (або приблизно до 4-кратної рекомендованої для людини дози 6 мг/кг при порівнянні за площею поверхні тіла).

13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

Дорослі тварини
У тварин застосування даптоміцину було пов'язане з впливом на скелетні м'язи. Водночас змін у серцевому або гладеньких м'язах не спостерігалося. Вплив на скелетні м'язи характеризувався мікроскопічними дегенеративними/регенеративними змінами та різним ступенем підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК). У дослідженнях із повторним введенням препарату не було виявлено ознак фіброзу або рабдоміолізу аж до найвищих досліджуваних доз у щурів (150 мг/кг/добу) та собак (100 мг/кг/добу). Ступінь міопатії скелетних м'язів не збільшувався при подовженні лікування з 1 місяця до 6 місяців. Тяжкість змін залежала від дози. Усі зміни з боку м'язів, включаючи мікроскопічні зміни, були повністю оборотними протягом 30 днів після припинення введення препарату.
У дорослих тварин вплив на периферичні нерви, що характеризувався дегенерацією аксонів і часто супроводжувався значним зниженням колінного рефлексу, блювотного рефлексу та сприйняття болю, спостерігався при дозах даптоміцину, вищих за дози, пов'язані з міопатією скелетних м'язів.
Порушення колінних рефлексів у собак спостерігали протягом 2 тижнів після початку лікування в дозі 40 мг/кг/добу (у 9 разів вище C_{max} у людини при дозі 6 мг/кг/добу), при цьому певне клінічне покращення відзначали протягом 2 тижнів після припинення введення препарату.

Рогалевска Н.А.

Однак при застосуванні 75 мг/кг/добу протягом 1 місяця у 7 із 8 собак повне відновлення колінних рефлексів не відбулося протягом 3-місячного періоду відновлення. В окремому дослідженні у собак, які отримували дози 75 та 100 мг/кг/добу протягом 2 тижнів, через 6 місяців після припинення введення препарату спостерігали мінімальні залишкові гістологічні зміни. Водночас відновлення функції периферичних нервів було очевидним.
Дослідження розподілу в тканинах щурів показали, що даптоміцин затримується в нирках, але після одноразового та багаторазового введення, очевидно, лише мінімально проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Молоді тварини
Органами-мішенями впливу даптоміцину у 7-тижневих молодих собак були скелетні м'язи та нерви - ті самі органи-мішені, що й у дорослих собак. У молодих собак після 28 днів введення препарату вплив на нервову систему спостерігався при нижчих концентраціях даптоміцину в крові, ніж у дорослих собак. На відміну від дорослих собак, у молодих собак після 28 днів введення також спостерігали ознаки впливу на нерви спинного мозку, а також на периферичні нерви. Після 14 днів введення препарату в дозах до 75 мг/кг/добу впливу на нерви у молодих собак не спостерігалося.
Введення даптоміцину 7-тижневим молодим собакам протягом 28 днів у дозі 50 мг/кг/добу спричиняло мінімальні дегенеративні зміни периферичних нервів та спинного мозку у декількох тварин без відповідних клінічних ознак. Доза 150 мг/кг/добу протягом 28 днів спричиняла мінімальну дегенерацію периферичних нервів і спинного мозку, а також мінімальну або легку дегенерацію скелетних м'язів у більшості тварин, що супроводжувалося м'язовою слабкістю від незначного до тяжкого ступеня у більшості собак. Після 28-денного періоду відновлення мікроскопічне дослідження показало відновлення змін у скелетних м'язах та ліктьовому нерві, однак дегенерація сідничного нерва та спинного мозку все ще спостерігалася у всіх собак, які отримували 150 мг/кг/добу.
Після введення даптоміцину молодим собакам один раз на добу протягом 28 днів мікроскопічні зміни нервової тканини спостерігали при значенні C_{max} 417 мкг/мл, що приблизно у 3 рази нижче значення C_{max}, пов'язаного з впливом на нервову систему у дорослих собак, які отримували даптоміцин один раз на добу протягом 28 днів (1308 мкг/мл).

Новонароджені тварини
Новонароджені собаки (віком від 4 до 31 дня) були більш чутливими до пов'язаного з даптоміцином несприятливого впливу на нервову та/або м'язову систему, ніж молоді або дорослі собаки. У новонароджених собак несприятливий вплив на нервову та/або м'язову систему був пов'язаний зі значенням C_{max}, приблизно у 3 рази нижчим, ніж C_{max} у молодих собак, та у 9 разів нижчим, ніж Cmax у дорослих собак після 28 днів введення препарату.
При дозі 25 мг/кг/добу, що відповідала значенням C_{max} та AUC_{inf} 147 мкг/мл та 717 мкг•год/мл відповідно (у 1,6 та 1,0 раза від C_{max} та AUC у дорослої людини відповідно при дозі 6 мг/кг/добу), спостерігали легкі клінічні ознаки посмикування та один випадок ригідності м'язів без відповідного впливу на масу тіла. Ці явища були оборотними протягом 28 днів після припинення лікування.
При застосуванні вищих доз 50 та 75 мг/кг/добу, що відповідали значенням C_{max} та $AUC_{inf} \geq 321$ мкг/мл та ≥1470 мкг•год/мл відповідно, спостерігали виражені клінічні ознаки посмикування, ригідність м'язів кінцівок та порушення функції кінцівок. Зниження маси тіла та погіршення загального стану організму при дозах ≥50 мг/кг/добу зумовили необхідність дострокового припинення введення препарату до 19-го дня постнатального періоду (PND 19).
Гістопатологічна оцінка не виявила пов'язаних із даптоміцином змін у тканинах периферичної та центральної нервової системи, а також у скелетних м'язах чи інших досліджених тканинах при будь-якому рівні дози.
У собак, які отримували даптоміцин у дозі 10 мг/кг/добу — NOAEL (рівень, за якого не спостерігалося несприятливих ефектів), несприятливих ефектів не спостерігалося. Відповідні

значення C_{max} та AUC_{inf} становили 62 мкг/мл та 247 мкг•год/мл відповідно (тобто 0,6 та 0,4 від C_{max} та AUC у дорослої людини відповідно при дозі 6 мг/кг).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Ускладнені інфекції шкіри та структур шкіри

Дорослі пацієнти з уІШМТ

Дорослих пацієнтів із клінічно підтвердженими ускладненими інфекціями шкіри та структур шкіри (уІШМТ) (таблиця 15) було включено до двох рандомізованих міжнародних багатоцентрових досліджень із засліпленням дослідника, в яких порівнювали даптоміцин (4 мг/кг внутрішньовенно кожні 24 години) з ванкоміцином (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичним пеніциліном з антистафілококовою активністю (тобто нафциліном, оксациліном, клоксациліном або флуклоксациліном; 4–12 г внутрішньовенно на добу).

Пацієнтів можна було переводити на пероральну терапію щонайменше після 4 днів внутрішньовенного лікування за умови наявності клінічного покращення.

Пацієнтів із відомою бактеріємією на початковому рівні виключали з досліджень.

Пацієнти з кліренсом креатиніну (CLCR) від 30 до 70 мл/хв мали отримувати нижчу дозу даптоміцину відповідно до протоколу; однак у більшості пацієнтів цієї субпопуляції корекцію дози даптоміцину не проводили.

Таблиця 15. Основний діагноз, встановлений дослідником у клінічних дослідженнях уІШМТ у дорослих пацієнтів (популяція ITT)

Основний діагноз	Дорослі пацієнти (Даптоміцин / Препарат порівняння*)		
	Дослідження 9801	Дослідження 9901	Об'єднані дані
	N=264 / N=266	N=270 / N=292	N=534 / N=558
Ранова інфекція	99 (38 %) / 116 (44 %)	102 (38 %) / 108 (37 %)	201 (38 %) / 224 (40 %)
Великий абсцес	55 (21 %) / 43 (16 %)	59 (22 %) / 65 (22 %)	114 (21 %) / 108 (19 %)
Інфікована виразка	71 (27 %) / 75 (28 %)	53 (20 %) / 68 (23 %)	124 (23 %) / 143 (26 %)
Інша інфекція†	39 (15 %) / 32 (12 %)	56 (21 %) / 51 (18 %)	95 (18 %) / 83 (15 %)

* Препарат порівняння: ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 4–12 г/добу внутрішньовенно у розділених дозах).

† Більшість випадків згодом були класифіковані як ускладнений целюліт, великі абсцеси або інфекції травматичних ран.

Одне дослідження проводили переважно у США та Південній Африці (дослідження 9801), а друге — виключно у дослідницьких центрах за межами США (дослідження 9901). Обидва дослідження мали подібний дизайн, але відрізнялися характеристиками пацієнтів, зокрема наявністю в анамнезі цукрового діабету та захворювань периферичних судин.

Загалом у двох дослідженнях 534 дорослих пацієнти отримували даптоміцин, а 558 пацієнтів — препарати порівняння. Більшість пацієнтів (89,7 %) отримували лікарські засоби виключно внутрішньовенно.

Кінцевими точками ефективності в обох дослідженнях були показники клінічного успіху в популяції пацієнтів, включених до аналізу відповідно до призначеного лікування (ITT, intent-to-treat), та в популяції пацієнтів, придатних для клінічної оцінки (CE, clinically evaluable).

У дослідженні 9801 показники клінічного успіху в популяції ITT становили 62,5 % (165/264) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 60,9 % (162/266) у пацієнтів, які отримували препарати порівняння. Показники клінічного успіху в популяції CE становили 76,0 % (158/208) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 76,7 % (158/206) у пацієнтів, які отримували препарати порівняння.

Рогалевска Н.А.

У дослідженні 9901 показники клінічного успіху в популяції ITT становили 80,4 % (217/270) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 80,5 % (235/292) у пацієнтів, які отримували препарати порівняння. Показники клінічного успіху в популяції CE становили 89,9 % (214/238) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 90,4 % (226/250) у пацієнтів, які отримували препарати порівняння.
Показники клінічного успіху залежно від збудника у пацієнтів, придатних для мікробіологічної оцінки, наведено в таблиці 16.

Таблиця 16. Показники клінічного успіху залежно від збудника інфекції у клінічних дослідженнях уШШМТ у дорослих пацієнтів (популяція, придатна для мікробіологічної оцінки)

Патогенний мікроорганізм	Частота клінічного успіху, n/N (%)	
	Даптоміцин	Препарат порівняння*
Метициліночутливий штамам *Staphylococcus aureus* (MSSA)†	170/198 (86 %)	180/207 (87 %)
Метицилінорезистентний штамам *Staphylococcus aureus* (MRSA)†	21/28 (75 %)	25/36 (69 %)
Streptococcus pyogenes	79/84 (94 %)	80/88 (91 %)
Streptococcus agalactiae	23/27 (85 %)	22/29 (76 %)
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*	8/8 (100 %)	9/11 (82 %)
Enterococcus faecalis (лише ванкоміцинчутливі ізоляти)	27/37 (73 %)	40/53 (76 %)

*Препарат порівняння: ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 4–12 г/добу внутрішньовенно у розділених дозах).
†За визначенням центральної лабораторії.

Діти (віком від 1 до 17 років) з уШШМТ
Клінічне дослідження уШШМТ у дітей було проспективним багатоцентровим рандомізованим порівняльним дослідженням. Загалом до дослідження було включено 396 дітей віком від 1 до 17 років із уШШМТ, спричиненими грампозитивними патогенами. Пацієнтів із відомою бактеріємією, остеомієлітом, ендокардитом та пневмонією на початковому рівні виключали з дослідження.
Пацієнтів послідовно включали до чотирьох вікових груп та застосовували даптоміцин один раз на добу в дозах, що залежали від віку, протягом періоду до 14 днів. Оцінювали такі вікові групи та дози: підлітки (12–17 років), які отримували даптоміцин у дозі 5 мг/кг (n=113); діти (7–11 років), які отримували даптоміцин у дозі 7 мг/кг (n=113); діти (2–6 років), які отримували даптоміцин у дозі 9 мг/кг (n=125), та діти віком від 1 року до <2 років, які отримували даптоміцин у дозі 10 мг/кг (n=45).
Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для отримання даптоміцину або стандартної терапії (SOC) як препарату порівняння, що включала внутрішньовенну терапію ванкоміцином, кліндаміцином або напівсинтетичним пеніциліном з антистафілококовою активністю (нафциліном, оксациліном або клоксациліном). Пацієнтів можна було переводити на пероральну терапію після досягнення клінічного покращення (мінімальна тривалість внутрішньовенної терапії не встановлювалася).
Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки даптоміцину. Клінічний результат визначали за зникненням або покращенням симптомів наприкінці лікування (EOT), через 3 дні після введення останньої дози, та під час візиту для оцінки виліковування (TOC), через 7–14

днів після введення останньої дози. Результати, оцінені дослідником, перевіряли із застосуванням засліплення.
Із 396 пацієнтів, рандомізованих у дослідженні, 389 отримували даптоміцин або препарат порівняння та були включені до популяції ITT. З них 257 пацієнтів були рандомізовані до групи даптоміцину, а 132 пацієнти — до групи препарату порівняння. Приблизно 95 % пацієнтів були переведені на пероральну терапію. У середньому перехід здійснювали на 4-й день, діапазон становив від 1-го до 14-го дня. Показники клінічного успіху, визначені через 7–14 днів після введення останньої дози терапії (внутрішньовенної та пероральної) (візит TOC), становили 88 % (227/257) для даптоміцину та 86 % (114/132) для препарату порівняння.

14.2 Бактеріємія/ендокардит, спричинені S. aureus
Дорослі з бактеріємією/ендокардитом, спричиненими S. aureus
Ефективність даптоміцину при лікуванні дорослих пацієнтів із бактеріємією, спричиненою S. aureus, була продемонстрована в рандомізованому контрольованому міжнародному багатоцентровому відкритому дослідженні.
До цього дослідження включали дорослих пацієнтів, у яких протягом 2 календарних днів до введення першої дози досліджуваного препарату було отримано щонайменше один позитивний результат посіву крові на S. aureus незалежно від джерела інфекції. Пацієнтів рандомізували для отримання даптоміцину (6 мг/кг внутрішньовенно кожні 24 години) або стандартної терапії [напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю по 2 г внутрішньовенно кожні 4 години (нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін) або ванкоміцин по 1 г внутрішньовенно кожні 12 годин; у кожному випадку з початковим застосуванням гентаміцину по 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 годин протягом перших 4 днів].
У групі препарату порівняння 93 % пацієнтів спочатку отримували гентаміцин із медіаною тривалості застосування 4 дні порівняно з 1 пацієнтом (<1 %) у групі даптоміцину. З дослідження виключали пацієнтів із протезованими клапанами серця, внутрішньосудинними сторонніми матеріалами, видалення яких не планувалося протягом 4 днів після введення першої дози досліджуваного препарату, тяжкою нейтропенією, відомим остеомієлітом, полімікробними інфекціями кровотоку, кліренсом креатиніну <30 мл/хв та пневмонією.
При включенні в дослідження пацієнтів класифікували за ймовірністю наявності ендокардиту відповідно до модифікованих критеріїв Дюка (можливий, достовірний або відсутність ендокардиту). Ехокардіографію, включаючи черезстравохідну ехокардіографію (TEE), проводили протягом 5 днів після включення в дослідження.
Вибір препарату порівняння ґрунтувався на чутливості ізоляту S. aureus до оксациліну. Тривалість досліджуваного лікування визначали на підставі клінічного діагнозу, встановленого дослідником. Остаточні діагнози та оцінку результатів під час візиту для оцінки виліковування (через 6 тижнів після введення останньої дози лікування) визначав Комітет з оцінки результатів, члени якого не знали про призначене лікування, з використанням визначених протоколом клінічних критеріїв та комбінованої первинної кінцевої точки ефективності (клінічний та мікробіологічний успіх) під час візиту для оцінки виліковування.
Загалом у 48 центрах у США та Європі було рандомізовано 246 пацієнтів віком ≥18 років (124 — даптоміцин, 122 — препарат порівняння) з бактеріємією, спричиненою S. aureus. У популяції ITT 120 пацієнтів отримували даптоміцин, а 115 — препарат порівняння (62 отримували напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю та 53 — ванкоміцин).
Тридцять п'ять пацієнтів, які отримували напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю, спочатку протягом 1–3 днів отримували ванкоміцин до отримання остаточних результатів визначення чутливості ізолятів S. aureus. Медіана віку 235 пацієнтів у популяції ITT становила 53 роки (діапазон: 21–91 рік); 30/120 (25 %) пацієнтів у групі даптоміцину та 37/115 (32 %) у групі препарату порівняння були віком ≥65 років.
Серед 235 пацієнтів популяції ITT у двох групах лікування було 141 (60 %) чоловік та 156 (66 %) пацієнтів європеоїдної раси. Крім того, 176 (75 %) пацієнтів популяції ITT на початковому

Рогалевска Н.А.

рівні мали синдром системної запальної відповіді (SIRS), а 85 (36 %) пацієнтам проводили хірургічні втручання протягом 30 днів до виникнення бактеріємії, спричиненої S. aureus.
У 89 пацієнтів (38 %) бактеріємія була спричинена метицилінорезистентними штамами S. aureus (MRSA). Діагноз при включенні встановлювали відповідно до модифікованих критеріїв Дюка: у 37 (16 %) пацієнтів - достовірний ендокардит, у 144 (61 %) - можливий ендокардит та у 54 (23 %) - відсутність ендокардиту.
З 37 пацієнтів із початковим діагнозом достовірного ендокардиту в усіх (100 %) остаточним діагнозом був інфекційний ендокардит. Зі 144 пацієнтів із початковим діагнозом можливого ендокардиту у 15 (10 %) остаточним діагнозом був інфекційний ендокардит за оцінкою Комітету з оцінки результатів. Із 54 пацієнтів із початковим діагнозом відсутності ендокардиту в 1 (2 %) пацієнта остаточним діагнозом був інфекційний ендокардит за оцінкою Комітету з оцінки результатів.

У популяції ITT за оцінкою Комітету з оцінки результатів було 182 пацієнти з бактеріємією та 53 пацієнти з інфекційним ендокардитом, у тому числі 35 із правобічним ендокардитом та 18 із лівобічним ендокардитом. Серед 182 пацієнтів із бактеріємією у 121 була ускладнена бактеріємія, спричинена S. aureus, а у 61 - неускладнена бактеріємія, спричинена S. aureus.
Ускладнену бактеріємію визначали як виділення S. aureus із посівів крові, отриманих щонайменше у 2 різні календарні дні, та/або наявність метастатичних вогнищ інфекції (ураження глибоких тканин), а також класифікацію пацієнта як такого, що не має ендокардиту відповідно до модифікованих критеріїв Дюка.
Неускладнену бактеріємію визначали як виділення S. aureus із посіву(ів) крові, отриманого(их) протягом одного календарного дня, відсутність метастатичних вогнищ інфекції, відсутність інфекції протезованого матеріалу та класифікацію пацієнта як такого, що не має ендокардиту відповідно до модифікованих критеріїв Дюка.
Визначення правобічного інфекційного ендокардиту (RIE), що використовувалося в клінічному дослідженні, включало достовірний або можливий ендокардит відповідно до модифікованих критеріїв Дюка та відсутність ехокардіографічних ознак патології, що сприяє розвитку ендокардиту, або активного ураження мітрального чи аортального клапана.
До ускладненого RIE відносили пацієнтів, які не вживали наркотичні засоби внутрішньовенно, мали позитивний результат посіву крові на MRSA, рівень креатиніну сироватки крові ≥2,5 мг/дл або ознаки позалегеневих вогнищ інфекції. Пацієнтів, які вживали наркотичні засоби внутрішньовенно, мали позитивний результат посіву крові на метициліночутливий S. aureus (MSSA), рівень креатиніну сироватки крові <2,5 мг/дл та не мали ознак позалегеневих вогнищ інфекції, вважали такими, що мають неускладнений RIE.

Спільними первинними кінцевими точками ефективності в дослідженні були показники успіху за оцінкою Комітету з оцінки результатів під час візиту для оцінки виліковування (через 6 тижнів після введення останньої дози лікування) у популяціях ITT та за протоколом (PP).
Загальні показники успіху за оцінкою Комітету з оцінки результатів у популяції ITT становили 44,2 % (53/120) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 41,7 % (48/115) у пацієнтів, які отримували препарат порівняння (різниця = 2,4 % [95 % ДІ: −10,2; 15,1]).
Показники успіху в популяції PP становили 54,4 % (43/79) у пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 53,3 % (32/60) у пацієнтів, які отримували препарат порівняння (різниця = 1,1 % [95 % ДІ: −15,6; 17,8]).

Показники успіху за оцінкою Комітету з оцінки результатів наведено в таблиці 17.

Таблиця 17. Частота клінічного успіху за оцінкою Експертного комітету під час оцінювання результатів лікування у клінічному дослідженні бактеріємії/ендокардиту, спричинених *S. aureus*, у дорослих пацієнтів (популяція ITT)

Популяція	Частота клінічного успіху, n/N (%)		Різниця: даптоміцин – препарат порівняння (довірчий інтервал)
	Даптоміцин 6 мг/кг	Препарат порівняння*	
Загалом	53/120 (44 %)	48/115 (42 %)	2,4 % (−10,2; 15,1)†
Патогенний мікроорганізм на початку дослідження			
Метицилін-чутливими *S. aureus*	33/74 (45 %)	34/70 (49 %)	−4,0 % (−22,6; 14,6)‡
Метицилін-резистентний *S. aureus*	20/45 (44 %)	14/44 (32 %)	12,6 % (−10,2; 35,5)‡
Діагноз при включенні в дослідження§			
Підтверджений або можливий інфекційний ендокардит	41/90 (46 %)	37/91 (41 %)	4,9 % (−11,6; 21,4)‡
Інфекційний ендокардит відсутній	12/30 (40 %)	11/24 (46 %)	−5,8 % (−36,2; 24,5)‡
Остаточний діагноз			
Неускладнена бактеріємія	18/32 (56 %)	16/29 (55 %)	1,1 % (−31,7; 33,9)¶
Ускладнена бактеріємія	26/60 (43 %)	23/61 (38 %)	5,6 % (−17,3; 28,6)¶
Правобічний інфекційний ендокардит	8/19 (42 %)	7/16 (44 %)	−1,6 % (−44,9; 41,6)¶
Неускладнений правобічний інфекційний ендокардит	3/6 (50 %)	1/4 (25 %)	25,0 % (−51,6; 100,0)¶
Ускладнений правобічний інфекційний ендокардит	5/13 (39 %)	6/12 (50 %)	−11,5 % (−62,4; 39,4)¶
Лівобічний інфекційний ендокардит	1/9 (11 %)	2/9 (22 %)	−11,1 % (−55,9; 33,6)¶

*Препарат порівняння: ванкоміцин (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю (тобто нафцилін, оксацилін, клоксацилін або флуклоксацилін; 2 г внутрішньовенно кожні 4 години), у кожному випадку з початковим застосуванням гентаміцину в низькій дозі.
†95 % довірчий інтервал.
‡97,5 % довірчий інтервал (скоригований з урахуванням множинності).
§Відповідно до модифікованих критеріїв Дюка[5].
¶99 % довірчий інтервал (скоригований з урахуванням множинності).

Під час дослідження померли 18 (18/120) пацієнтів у групі даптоміцину та 19/116 пацієнтів у групі препарату порівняння. Серед них було 3/28 пацієнтів з ендокардитом, які отримували даптоміцин, та 8/26 пацієнтів з ендокардитом, які отримували препарат порівняння, а також 15/92 пацієнтів з бактеріємією, які отримували даптоміцин, та 11/90 пацієнтів з бактеріємією, які отримували препарат порівняння. Серед пацієнтів із персистуючими або рецидивуючими інфекціями, спричиненими S. aureus, померли 8/19 пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 7/11 пацієнтів, які отримували препарат порівняння.

Загалом відмінностей у часі до елімінації бактеріємії, спричиненої S. aureus, між даптоміцином і препаратом порівняння не спостерігалося. Медіана часу до елімінації бактеріємії у пацієнтів із MSSA становила 4 дні, а у пацієнтів із MRSA - 8 днів.

Неефективність лікування внаслідок персистуючих або рецидивуючих інфекцій, спричинених S. aureus, за оцінкою Комітету з оцінки результатів спостерігалася у 19/120 (16 %) пацієнтів,

Рогалевска Н.А.

які отримували даптоміцин (12 - з MRSA та 7 — з MSSA), та у 11/115 (10 %) пацієнтів, які отримували препарат порівняння (9 — з MRSA, які отримували ванкоміцин, та 2 - з MSSA, які отримували напівсинтетичний пеніцилін з антистафілококовою активністю).
Серед усіх випадків неефективності лікування в ізолятів, отриманих від 6 пацієнтів, які отримували даптоміцин, та 1 пацієнта, який отримував ванкоміцин, під час або після терапії за результатами досліджень центральної лабораторії спостерігалося підвищення МІК (зниження чутливості). Більшість пацієнтів, у яких лікування було неефективним унаслідок персистуючої або рецидивуючої інфекції, спричиненої S. aureus, мали глибоко локалізовану інфекцію та не отримали необхідного хірургічного втручання [див. розділ «Особливості застосування» (5.9)].

Діти (віком від 1 до 17 років) з бактеріємією, спричиненою S. aureus
Дослідження бактеріємії, спричиненої S. aureus, у дітей було сплановано як проспективне багатоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження для лікування дітей віком від 1 до 17 років із бактеріємією. Пацієнтів із відомим ендокардитом або пневмонією на початковому рівні виключали з дослідження.
Пацієнтів послідовно включали до трьох вікових груп та застосовували даптоміцин один раз на добу в дозах, що залежали від віку, протягом періоду до 42 днів. Оцінювали такі вікові групи та дози: підлітки (12–17 років, n=14), які отримували даптоміцин у дозі 7 мг/кг один раз на добу; діти (7–11 років, n=19), які отримували даптоміцин у дозі 9 мг/кг один раз на добу; та діти (2–6 років, n=22), які отримували даптоміцин у дозі 12 мг/кг один раз на добу. Пацієнтів віком від 1 року до <2 років до дослідження не включали.
Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для отримання даптоміцину або стандартної терапії як препарату порівняння, що включала внутрішньовенну терапію ванкоміцином, напівсинтетичним пеніциліном, цефалоспорином першого покоління або кліндаміцином. Пацієнтів можна було переводити на пероральну терапію після досягнення клінічного покращення (мінімальна тривалість внутрішньовенної терапії не встановлювалася).
Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки даптоміцину. Клінічний результат визначали за зникненням або покращенням симптомів під час візиту для оцінки виліковування (ТОС) через 7–14 днів після введення останньої дози; оцінку проводив засліплений експерт дослідницького центру.
Із 82 пацієнтів, рандомізованих у дослідженні, 81 пацієнт отримував даптоміцин або препарат порівняння та був включений до популяції для оцінки безпеки, а у 73 пацієнтів на початковому рівні була підтверджена бактеріємія, спричинена S. aureus. Із них 51 пацієнта було рандомізовано до групи даптоміцину та 22 пацієнтів — до групи препарату порівняння.
Середня тривалість внутрішньовенної терапії становила 12 днів із діапазоном від 1 до 44 днів. Сорок вісім пацієнтів були переведені на пероральну терапію, середня тривалість якої становила 21 день. Показники клінічного успіху, визначені через 7–14 днів після введення останньої дози терапії (внутрішньовенної та пероральної) під час візиту ТОС, становили 88 % (45/51) для даптоміцину та 77 % (17/22) для препарату порівняння.

15 ПОСИЛАННЯ

1. Liu SL, Howard LC, Van Lier RBL, Markham JK: Teratology studies with daptomycin administered intravenously (iv) to rats and rabbits.
   Teratology 37(5):475, 1988.
2. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T: Use of daptomycin in a pregnant patient with Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Pharmacother
   44(4):746-749, 2010.
3. Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with
   methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pelvic inflammatory disease. Pharmacotherapy 2009;29(3):347–351.
4. Klibanov OM, Vickery S, Nortey C: Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. Ann
   Pharmacother 48(5):652-655, 2014.

Рогалевска Н.А.

5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis
of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30:633–638.

16 ФОРМА ВИПУСКУ/УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Форма випуску

Даптоміцин для ін'єкцій - це стерильний, апірогенний, без консервантів, від блідо-жовтого до світло-коричневого кольору ліофілізований порошок або ліофілізована маса, що постачається таким чином:

NDC	Даптоміцин для Ін'єкцій	Упаковка
71288-**017**-91	350 мг, однодозовий флакон	1 флакон у пачці

Умови зберігання

Зберігати в холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C (від 36 °F до 46 °F); уникати впливу надмірного тепла. Умови зберігання відновленого та розведеного розчинів описані в іншому розділі інструкції для медичного застосування [див. «Спосіб застосування та дози» (2.7)].

Стерильний. Апірогенний. Без консервантів.
Система закупорювання контейнера не містить натурального каучукового латексу.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Алергічні реакції

Слід повідомити пацієнтам, що можуть виникати алергічні реакції, включаючи серйозні реакції з боку шкіри, нирок, легень або інших органів, і що такі серйозні реакції потребують негайного лікування. Пацієнти повинні повідомити про будь-які алергічні реакції на даптоміцин, що виникали раніше [див. «Особливості застосування» (5.1, 5.4, 5.5)].

Біль або слабкість у м'язах (міопатія та рабдоміоліз, периферична нейропатія)

Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про біль або слабкість у м'язах, особливо в ділянці передпліч та нижніх кінцівок, а також про поколювання або оніміння [див. «Особливості застосування» (5.2, 5.6)].

Кашель, задишка або гарячка (еозинофільна пневмонія)

Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які симптоми кашлю, задишки або гарячки [див. «Особливості застосування» (5.3)].

Діарея, асоційована з C. difficile (CDAD)

Слід повідомити пацієнтам, що діарея є поширеною проблемою, спричиненою застосуванням антибактеріальних препаратів, яка зазвичай припиняється після відміни антибактеріального препарату. Іноді після початку лікування антибактеріальними препаратами, включаючи даптоміцин, у пацієнтів може виникати водянистий та кров'янистий стілець (зі спазмами в животі та гарячкою або без них), навіть через 2 місяці або більше після отримання останньої дози антибактеріального препарату. У разі виникнення таких симптомів пацієнти повинні якомога швидше звернутися до лікаря [див. «Особливості застосування» (5.8)].

Резистентність до антибактеріальних препаратів

Пацієнтам слід пояснити, що антибактеріальні лікарські засоби, включаючи даптоміцин для ін'єкцій, слід застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій. Вони не призначені для лікування вірусних інфекцій (наприклад, застуди).

Рогалевска Н.А.

Якщо даптоміцин для ін'єкцій призначено для лікування бактеріальної інфекції, пацієнтів слід поінформувати, що, хоча покращення самопочуття часто настає вже на початку курсу терапії, лікарський засіб необхідно застосовувати точно відповідно до призначення.
Пропуск доз або незавершення повного курсу терапії може: (1) знизити ефективність поточного лікування та (2) підвищити ймовірність розвитку резистентності бактерій, унаслідок чого в майбутньому вони можуть не піддаватися лікуванню даптоміцином для ін'єкцій або іншими антибактеріальними лікарськими засобами.

Зазначені торговельні марки є торговельними марками відповідних власників.

[логотип meitheal®]

Виготовлено для Мейтеал Фармасьютікалз, Інк.
8700 Вест-Брін-Мор-авеню, офіс 600S,
Чикаго, Іллінойс 60631, США

© 2026 Мейтеал Фармасьютікалз, Інк.

Виробник Нанкін Кінг-Френд Байокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд.
№ 16, Сюефу Роуд, Нанкінська зона розвитку високих і нових технологій,
Нанкін, Цзянсу, 210061, Китай

Переглянуто: січень 2026 року

8F7CB29-02

Від імені Заявника _____ Рогалевської Наталії Анатоліївни
(підпис Заявника)
(власне ім'я, прізвище Заявника)

М. П. (за наявності) _____ менеджер з реєстрації ЛЗ
(посада (за наявності) Заявника)

"АРХІМЕД МЕДІКАЛ" ідентифікаційний код 41333771

Рогалевска Н.А.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505
Реєстраційне посвідчення
UA/21477/01/01

Заявник, країна: Нанкін Кінг-Френд Байокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд, Китайська Народна Республіка
Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd, People's Republic of China

Виробник, країна: Нанкін Кінг-Френд Байокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд., Китай
Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd., China

Зразок інструкції про застосування викладеної мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

ДАПТОМІЦИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
(DAPTOMYCIN FOR INJECTION)
порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій або інфузій,
по 350 мг/флакон
По 1 флакону у пачці.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DAPTOMYCIN FOR INJECTION safely and effectively. See full prescribing information for DAPTOMYCIN FOR INJECTION.

DAPTOMYCIN for injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2003

INDICATIONS AND USAGE

Daptomycin for Injection is a lipopeptide antibacterial indicated for the treatment of:

- Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) in adult and pediatric patients (1 to 17 years of age) (1.1) and,
- *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia), in adult patients including those with right-sided infective endocarditis, (1.2)
- *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia) in pediatric patients (1 to 17 years of age). (1.3)

Limitations of Use:

- Daptomycin for Injection is not indicated for the treatment of pneumonia. (1.4)
- Daptomycin for Injection is not indicated for the treatment of left-sided infective endocarditis due to *S. aureus*. (1.4)
- Daptomycin for Injection is not recommended in pediatric patients younger than one year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs. (1.4)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of Daptomycin for Injection and other antibacterial drugs, Daptomycin for Injection should be used to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adult Patients

- Administer to **adult patients** intravenously in 0.9% sodium chloride, either by injection over a 2-minute period or by infusion over a 30-minute period. (2.1, 2.7)
- Recommended dosage regimen for adult patients (2.2, 2.4, 2.6):

Creatinine Clearance (CL_{CR})	Dosage Regimen	
	cSSSI For 7 to 14 days	*S. aureus* Bacteremia For 2 to 6 weeks
≥30 mL/min	4 mg/kg once every 24 hours	6 mg/kg once every 24 hours
<30 mL/min, including hemodialysis and CAPD	4 mg/kg once every 48 hours*	6 mg/kg once every 48 hours*
*Administered following hemodialysis on hemodialysis days.		

Pediatric Patients

- **Unlike in adults, do NOT administer by injection over a two (2) minute period to pediatric patients.** (2.1, 2.7)
- Administer to pediatric patients intravenously in 0.9% sodium chloride, by infusion over a 30- or 60-minute period, based on age. (2.1, 2.7)
- Recommended dosage regimen for pediatric patients (1 to 17 years of age) with cSSSI, based on age (2.3):

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	5 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 14 days
7 to 11 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
2 to 6 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
1 to less than 2 years	10 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.		

- Recommended dosage regimen for pediatric patients (1 to 17 years of age) with *S. aureus* bacteremia, based on age (2.5):

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 42 days
7 to 11 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
1 to 6 years	12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not		

- There are other formulations of daptomycin that have differences concerning storage and reconstitution. Carefully follow the reconstitution and storage procedures in labeling. (2.7)
- Do not use in conjunction with ReadyMED® elastomeric infusion pumps in adult and pediatric patients. (2.9)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 350 mg lyophilized powder for reconstitution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to daptomycin (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis/hypersensitivity reactions (including life-threatening): Discontinue daptomycin and treat signs/symptoms. (5.1)
- Myopathy and rhabdomyolysis: Monitor CPK levels and follow muscle pain or weakness; if elevated CPK or myopathy occurs, consider discontinuation of daptomycin. (5.2)
- Eosinophilic pneumonia: Discontinue daptomycin and consider treatment with systemic steroids. (5.3)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Discontinue daptomycin and institute appropriate treatment. (5.4)
- Tubulointerstitial Nephritis (TIN): Discontinue daptomycin and institute appropriate treatment. (5.5)
- Peripheral neuropathy: Monitor for neuropathy and consider discontinuation. (5.6)
- Potential nervous system and/or muscular system effects in pediatric patients younger than 12 months: Avoid use of daptomycin in this age group. (5.7)
- *Clostridioides difficile*–associated diarrhea: Evaluate patients if diarrhea occurs. (5.8)
- Persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis: Perform susceptibility testing and rule out sequestered foci of infection. (5.9)
- Decreased efficacy was observed in adult patients with moderate baseline renal impairment. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

- Adult cSSSI Patients: The most common adverse reactions that occurred in ≥2% of adult cSSSI patients receiving daptomycin 4 mg/kg were diarrhea, headache, dizziness, rash, abnormal liver function tests, elevated creatine phosphokinase (CPK), urinary tract infections, hypotension, and dyspnea. (6.1)
- Pediatric cSSSI Patients: The most common adverse reactions that occurred in ≥2% of pediatric patients receiving daptomycin were diarrhea, vomiting, abdominal pain, pruritus, pyrexia, elevated CPK, and headache. (6.1)
- Adult *S. aureus* bacteremia/endocarditis Patients: The most common adverse reactions that occurred in ≥5% of *S. aureus* bacteremia/endocarditis patients receiving daptomycin 6 mg/kg were sepsis, bacteremia, abdominal pain, chest pain, edema, pharyngolaryngeal pain, pruritus, increased sweating, insomnia, elevated CPK, and hypertension. (6.1)
- Pediatric *S. aureus* bacteremia Patients: The most common adverse reactions that occurred in ≥5% of pediatric patients receiving daptomycin were vomiting and elevated CPK. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Meitheal Pharmaceuticals, Inc. at 1-844-824-8426 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 1/2026

been established.

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI)
- 1.2 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Adult Patients, Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates
- 1.3 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)
- 1.4 Limitations of Use
- 1.5 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Administration Duration Instructions
- 2.2 Dosage in Adults for cSSSI
- 2.3 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) for cSSSI
- 2.4 Dosage in Adult Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia), Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates
- 2.5 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia)
- 2.6 Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.7 Preparation and Administration of Daptomycin for Injection
- 2.8 Compatible Intravenous Solutions
- 2.9 Incompatibilities

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Myopathy and Rhabdomyolysis
- 5.3 Eosinophilic Pneumonia
- 5.4 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
- 5.5 Tubulointerstitial Nephritis (TIN)
- 5.6 Peripheral Neuropathy
- 5.7 Potential Nervous System and/or Muscular System Effects in Pediatric Patients Younger than 12 Months
- 5.8 *Clostridioides difficile*–Associated Diarrhea
- 5.9 Persisting or Relapsing *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis
- 5.10 Decreased Efficacy in Patients with Moderate Baseline Renal Impairment
- 5.11 Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time
- 5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 HMG-CoA Reductase Inhibitors
- 7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections
- 14.2 *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI)

Daptomycin for Injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients (1 to 17 years of age) with complicated skin and skin structure infections (cSSSI) caused by susceptible isolates of the following Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis,* and *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only).

1.2 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Adult Patients, Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates

Daptomycin for Injection is indicated for the treatment of adult patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia), including adult patients with right-sided infective endocarditis, caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates.

1.3 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

Daptomycin for Injection is indicated for the treatment of pediatric patients (1 to 17 years of age) with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia).

1.4 Limitations of Use

Daptomycin for Injection is not indicated for the treatment of pneumonia.

Daptomycin for Injection is not indicated for the treatment of left-sided infective endocarditis due to *S. aureus*. The clinical trial of Daptomycin for Injection in adult patients with *S. aureus* bloodstream infections included limited data from patients with left-sided infective endocarditis; outcomes in these patients were poor *[see Clinical Studies (14.2)]*. Daptomycin for Injection has not been studied in patients with prosthetic valve endocarditis.

Daptomycin for Injection is not recommended in pediatric patients younger than 1 year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs *[see Warnings and Precautions (5.7) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

1.5 Usage

Appropriate specimens for microbiological examination should be obtained in order to isolate and identify the causative pathogens and to determine their susceptibility to daptomycin.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of Daptomycin for Injection and other antibacterial drugs, Daptomycin for Injection should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.

When culture and susceptibility information is available, it should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy. Empiric therapy may be initiated while awaiting test results.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Duration Instructions

Adults

Administer the appropriate volume of the reconstituted daptomycin for injection (concentration of 50 mg per mL) **to adult patients** intravenously either by injection over a two (2) minute period or by intravenous infusion over a thirty (30) minute period *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4, 2.7)]*.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

Unlike in adults, do NOT administer Daptomycin for Injection by injection over a two (2) minute period to pediatric patients.

- Pediatric Patients 7 to 17 years of Age: Administer Daptomycin for Injection intravenously by infusion over a 30-minute period *[see Dosage and Administration (2.3, 2.5, 2.7)]*.
- Pediatric Patients 1 to 6 years of Age: Administer Daptomycin for Injection intravenously by infusion over a 60-minute period *[see Dosage and Administration (2.3, 2.5, 2.7)]*.

2.2 Dosage in Adults for cSSSI

Administer daptomycin for injection 4 mg/kg to adult patients intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for 7 to 14 days.

2.3 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) for cSSSI

The recommended dosage regimens based on age for pediatric patients with cSSSI are shown in Table 1. Administer Daptomycin for Injection intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for up to 14 days.

Table 1: Recommended Dosage of Daptomycin for Injection in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with cSSSI, Based on Age

Age Range	Dosage Regimen*	Duration of therapy
12 to 17 years	5 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 14 days
7 to 11 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
2 to 6 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
1 to less than 2 years	10 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage regimen is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.		

2.4 Dosage in Adult Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia), Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates

Administer daptomycin for injection 6 mg/kg to adult patients intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for 2 to 6 weeks. There are limited safety data for the use of daptomycin for injection for more than 28 days of therapy. In the Phase 3 trial, there were a total of 14 adult patients who were treated with daptomycin for more than 28 days.

2.5 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia)

The recommended dosage regimens based on age for pediatric patients with *S. aureus* bloodstream infections (bacteremia) are shown in Table 2. Administer Daptomycin for Injection intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for up to 42 days.

Table 2: Recommended Dosage of Daptomycin for Injection in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with S. aureus Bacteremia, Based on Age

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 42 days
7 to 11 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
1 to 6 years	12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.		

2.6 Dosage in Patients with Renal Impairment

Adult Patients

No dosage adjustment is required in adult patients with creatinine clearance (CL_{CR}) greater than or equal to 30 mL/min. The recommended dosage regimen for daptomycin for injection in adult patients with CL_{CR} less than 30 mL/min, including adult patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), is 4 mg/kg (cSSSI) or 6 mg/kg (*S. aureus* bloodstream infections) once every 48 hours (Table 3). When possible, daptomycin for injection should be administered following the completion of hemodialysis on hemodialysis days *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.10), Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 3: Recommended Dosage of Daptomycin for Injection in Adult Patients

Creatinine Clearance (CL_{CR})	Dosage Regimen in Adults	
	cSSSI	*S. aureus* Bloodstream Infections
Greater than or equal to 30 mL/min	4 mg/kg once every 24 hours	6 mg/kg once every 24 hours
Less than 30 mL/min, including hemodialysis and CAPD	4 mg/kg once every 48 hours*	6 mg/kg once every 48 hours*

*When possible, administer daptomycin for injection following the completion of hemodialysis on hemodialysis days.

Pediatric Patients

The dosage regimen for Daptomycin for Injection in pediatric patients with renal impairment has not been established.

2.7 Preparation and Administration of Daptomycin for Injection

There are other formulations of daptomycin that have differences concerning reconstitution and storage. Carefully follow the reconstitution and storage procedures described in this labeling.

Reconstitution of Daptomycin for Injection Vial

Daptomycin for injection is supplied in single-dose vials, each containing 350 mg daptomycin as a sterile, lyophilized powder. The contents of a daptomycin for injection vial should be reconstituted, using aseptic technique, to 50 mg per mL as follows:

1. To minimize foaming, AVOID vigorous agitation or shaking of the vial during or after reconstitution.
2. Remove the polypropylene flip-off cap from the daptomycin for injection vial to expose the central portion of the rubber stopper.
3. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface.
4. Slowly transfer 7 mL of 0.9% sodium chloride injection through the center of the rubber stopper into the daptomycin for injection vial, pointing the transfer needle toward the wall of the vial. It is recommended that a beveled sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device is used, pointing the transfer needle toward the wall of the vial.
5. Ensure that all of the daptomycin for injection powder is wetted by gently rotating the vial.
    1. Allow the wetted product to stand undisturbed for 10 minutes.
    2. Gently rotate or swirl the vial contents for a few minutes, as needed, to obtain a completely reconstituted solution.

Administration Instructions

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

Slowly remove reconstituted liquid (50 mg daptomycin per mL) from the vial using a beveled sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter. Administer as an intravenous injection or infusion as described below:

Adults

Intravenous Injection over a period of 2 minutes

- For intravenous (IV) injection over a period of 2 minutes in adult patients **only**: Administer the appropriate volume of the reconstituted daptomycin for injection (concentration of 50 mg per mL).

Intravenous Infusion over a period of 30 minutes

- For intravenous (IV) infusion over a period of 30 minutes in adult patients: The appropriate volume of the reconstituted daptomycin for injection (concentration of 50 mg per mL) should be further diluted, using aseptic technique, into a 50 mL IV infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

Intravenous Infusion over a period of 30 or 60 minutes

- **Unlike in Adults, do NOT administer Daptomycin for Injection by injection over a two (2) minute period to pediatric patients** *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- *For Intravenous infusion over a period of 60 minutes in pediatric patients 1 to 6 years of age:* The appropriate volume of the reconstituted Daptomycin for Injection (concentration of 50 mg per mL) should be further diluted, using aseptic technique, into an intravenous infusion bag containing 25 mL of 0.9% sodium chloride injection. The infusion rate should be maintained at 0.42 mL/minute over the 60-minute period.
- *For Intravenous infusion over a period of 30 minutes in pediatric patients 7 to 17 years of age*: The appropriate volume of the reconstituted Daptomycin for Injection (concentration of 50 mg per mL) should be further diluted, using aseptic technique, into a 50 mL IV infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection. The infusion rate should be maintained at 1.67 mL/minute over the 30-minute period.

No preservative or bacteriostatic agent is present in this product. Aseptic technique must be used in the preparation of final IV solution. Do not exceed the In-Use storage conditions of the reconstituted and diluted solutions of daptomycin for injection described below. Discard unused portions of daptomycin for injection.

In-Use Storage Conditions for Daptomycin for Injection Once Reconstituted in Acceptable Intravenous Diluents

Stability studies have shown that the reconstituted solution is stable in the vial for 12 hours at room temperature and up to 48 hours if stored under refrigeration between 2° and 8°C (36° and 46°F).

The diluted solution is stable in the infusion bag for 12 hours at room temperature and 48 hours if stored under refrigeration. The combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) should not exceed 12 hours at room temperature or 48 hours under refrigeration.

2.8 Compatible Intravenous Solutions

Daptomycin for injection is compatible with 0.9% sodium chloride injection and Lactated Ringer's injection.

2.9 Incompatibilities

Daptomycin for injection is not compatible with dextrose-containing diluents.

Daptomycin for injection should not be used in conjunction with ReadyMED® elastomeric infusion pumps. Stability studies of daptomycin for injection solutions stored in ReadyMED® elastomeric infusion pumps identified an impurity (2-mercaptobenzothiazole) leaching from this pump system into the daptomycin for injection solution.

Because only limited data are available on the compatibility of daptomycin for injection with other IV substances, additives and other medications should not be added to daptomycin for injection single-dose vials or infusion bags, or infused simultaneously with daptomycin for injection through the same IV line. If the same IV line is used for sequential infusion of different drugs, the line should be flushed with a compatible intravenous solution before and after infusion with daptomycin for injection.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 350 mg daptomycin as a sterile, pale yellow to light brown, lyophilized powder or cake for reconstitution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

Daptomycin for injection is contraindicated in patients with known hypersensitivity to daptomycin *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis/hypersensitivity reactions have been reported with the use of antibacterial agents, including daptomycin for injection, and may be life-threatening. If an allergic reaction to daptomycin for injection occurs, discontinue the drug and institute appropriate therapy *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5.2 Myopathy and Rhabdomyolysis

Myopathy, defined as muscle aching or muscle weakness in conjunction with increases in creatine phosphokinase (CPK) values to greater than 10 times the upper limit of normal (ULN), has been reported with the use of daptomycin. Rhabdomyolysis, with or without acute renal failure, has been reported *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

Patients receiving daptomycin for injection should be monitored for the development of muscle pain or weakness, particularly of the distal extremities. In patients who receive daptomycin for injection, CPK levels should be monitored weekly, and more frequently in patients who received recent prior or concomitant therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor or in whom elevations in CPK occur during treatment with daptomycin for injection.

In adult patients with renal impairment, both renal function and CPK should be monitored more frequently than once weekly *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. In Phase 1 studies and Phase 2 clinical trials in adults, CPK elevations appeared to be more frequent when daptomycin was dosed more than once daily. Therefore, daptomycin should not be dosed more frequently than once a day.

Daptomycin should be discontinued in patients with unexplained signs and symptoms of myopathy in conjunction with CPK elevations to levels >1,000 U/L (~5× ULN), and in patients without reported symptoms who have marked elevations in CPK, with levels >2,000 U/L (≥10× ULN). In addition, consideration should be given to suspending agents associated with rhabdomyolysis, such as HMG-CoA reductase inhibitors, temporarily in patients receiving daptomycin *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.3 Eosinophilic Pneumonia

Eosinophilic pneumonia has been reported in patients receiving daptomycin *[see Adverse Reactions (6.2)]*. In reported cases associated with daptomycin, patients developed fever, dyspnea with hypoxic respiratory insufficiency, and diffuse pulmonary infiltrates or organizing pneumonia. In general, patients developed eosinophilic pneumonia 2 to 4 weeks after starting daptomycin and improved when daptomycin was discontinued and steroid therapy was initiated. Recurrence of eosinophilic pneumonia upon re-exposure has been reported. Patients who develop these signs and symptoms while receiving daptomycin should undergo prompt medical evaluation, and daptomycin should be discontinued immediately. Treatment with systemic steroids is recommended.

5.4 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

DRESS has been reported in post-marketing experience with daptomycin *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Patients who develop skin rash, fever, peripheral eosinophilia, and systemic organ (for example, hepatic, renal, pulmonary) impairment while receiving daptomycin should undergo medical evaluation. If DRESS is suspected, discontinue daptomycin promptly and institute appropriate treatment.

5.5 Tubulointerstitial Nephritis (TIN)

TIN has been reported in post-marketing experience with daptomycin *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Patients who develop new or worsening renal impairment while receiving daptomycin should undergo medical evaluation. If TIN is suspected, discontinue daptomycin promptly and institute appropriate treatment.

5.6 Peripheral Neuropathy

Cases of peripheral neuropathy have been reported during the daptomycin postmarketing experience *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Therefore, physicians should be alert to signs and symptoms of peripheral neuropathy in patients receiving daptomycin. Monitor for neuropathy and consider discontinuation.

5.7 Potential Nervous System and/or Muscular System Effects in Pediatric Patients Younger than 12 Months

Avoid use of daptomycin in pediatric patients younger than 12 months due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs with intravenous daptomycin *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

5.8 *Clostridioides difficile*–Associated Diarrhea

Clostridioides difficile–associated diarrhea (CDAD) has been reported with the use of nearly all systemic antibacterial agents, including daptomycin, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon, leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin-producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, since these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibacterial use. Careful medical history is necessary because CDAD has been reported to occur more than 2 months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibacterial use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibacterial treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

5.9 Persisting or Relapsing *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

Patients with persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis or poor clinical response should have repeat blood cultures. If a blood culture is positive for *S. aureus*, minimum inhibitory concentration (MIC) susceptibility testing of the isolate should be performed using a standardized procedure, and diagnostic evaluation of the patient should be performed to rule out sequestered foci of infection. Appropriate surgical intervention (e.g., debridement, removal of prosthetic devices, valve replacement surgery) and/or consideration of a change in antibacterial regimen may be required.

Failure of treatment due to persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis may be due to reduced daptomycin susceptibility (as evidenced by increasing MIC of the *S. aureus* isolate) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

5.10 Decreased Efficacy in Patients with Moderate Baseline Renal Impairment

Limited data are available from the two Phase 3 complicated skin and skin structure infection (cSSSI) trials regarding clinical efficacy of daptomycin treatment in adult patients with creatinine clearance (CL_{CR}) <50 mL/min; only 31/534 (6%) patients treated with daptomycin in the intent-to-treat (ITT) population had a baseline CL_{CR} <50 mL/min. Table 4 shows the number of adult patients by renal function and treatment group who were clinical successes in the Phase 3 cSSSI trials.

Table 4: Clinical Success Rates by Renal Function and Treatment Group in Phase 3 cSSSI Trials in Adult Patients (Population: ITT)

CL_{CR}	Success Rate n/N (%)	
	Daptomycin 4 mg/kg every 24h	Comparator
50 to 70 mL/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30 to <50 mL/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

In a subgroup analysis of the ITT population in the Phase 3 *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, clinical success rates, as determined by a treatment-blinded Adjudication Committee *[see Clinical Studies (14.2)]*, in the daptomycin-treated adult patients were lower in patients with

baseline CL_{CR} <50 mL/min (see Table 5). A decrease of the magnitude shown in Table 5 was not observed in comparator-treated patients.

Table 5: Adjudication Committee Clinical Success Rates at Test of Cure by Baseline Creatinine Clearance and Treatment Subgroup in the S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adult Patients (Population: ITT)

Baseline CL_{CR}	Success Rate n/N (%)			
	Daptomycin 6 mg/kg every 24h		Comparator	
	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocarditis	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocarditis
>80 mL/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50 to 80 mL/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30 to <50 mL/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Consider these data when selecting antibacterial therapy for use in adult patients with baseline moderate to severe renal impairment.

5.11 Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time

Clinically relevant plasma concentrations of daptomycin have been observed to cause a significant concentration-dependent false prolongation of prothrombin time (PT) and elevation of International Normalized Ratio (INR) when certain recombinant thromboplastin reagents are utilized for the assay *[see Drug Interactions (7.2)]*.

5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing daptomycin for injection in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described, or described in greater detail, in other sections:

- Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Myopathy and Rhabdomyolysis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Eosinophilic Pneumonia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Tubulointerstitial Nephritis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Peripheral Neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time *[see Warnings and Precautions (5.11) and Drug Interactions (7.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Clinical Trial Experience in Adult Patients

Clinical trials enrolled 1,864 adult patients treated with daptomycin and 1,416 treated with comparator.

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trials in Adults

In Phase 3 complicated skin and skin structure infection (cSSSI) trials in adult patients, daptomycin was discontinued in 15/534 (2.8%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 17/558 (3.0%) patients.

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in adult patients with cSSSI (receiving 4 mg/kg daptomycin) are displayed in Table 6.

Table 6: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in ≥2% of Adult Patients in the Daptomycin Treatment Group and ≥ the Comparator Treatment Group in Phase 3 cSSSI Trials

Adverse Reaction	Adult Patients (%)	
	Daptomycin 4 mg/kg (N=534)	Comparator* (N=558)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	5.2	4.3
Nervous system disorders		
Headache	5.4	5.4
Dizziness	2.2	2.0
Skin/subcutaneous disorders		

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

Rash	4.3	3.8
Diagnostic investigations		
Abnormal liver function tests	3.0	1.6
Elevated CPK	2.8	1.8
Infections		
Urinary tract infections	2.4	0.5
Vascular disorders		
Hypotension	2.4	1.4
Respiratory disorders		
Dyspnea	2.1	1.6

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

Drug-related adverse reactions (possibly or probably drug-related) that occurred in <1% of adult patients receiving daptomycin in the cSSSI trials are as follows:

Body as a Whole: fatigue, weakness, rigors, flushing, hypersensitivity

Blood/Lymphatic System: leukocytosis, thrombocytopenia, thrombocytosis, eosinophilia, increased International Normalized Ratio (INR)

Cardiovascular System: supraventricular arrhythmia

Dermatologic System: eczema

Digestive System: abdominal distension, stomatitis, jaundice, increased serum lactate dehydrogenase

Metabolic/Nutritional System: hypomagnesemia, increased serum bicarbonate, electrolyte disturbance

Musculoskeletal System: myalgia, muscle cramps, muscle weakness, arthralgia

Nervous System: vertigo, mental status change, paresthesia

Special Senses: taste disturbance, eye irritation

S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adults

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial involving adult patients, daptomycin was discontinued in 20/120 (16.7%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 21/116 (18.1%) patients.

Serious Gram-negative infections (including bloodstream infections) were reported in 10/120 (8.3%) daptomycin-treated patients and 0/115 comparator-treated patients. Comparator-treated patients received dual therapy that included initial gentamicin for 4 days. Infections were reported during treatment and during early and late follow-up. Gram-negative infections included cholangitis, alcoholic pancreatitis, sternal osteomyelitis/mediastinitis, bowel infarction, recurrent Crohn's disease, recurrent line sepsis, and recurrent urosepsis caused by a number of different Gram-negative bacteria.

The rates of the most common adverse reactions, organized by System Organ Class (SOC), observed in adult patients with *S. aureus* bacteremia/endocarditis (receiving 6 mg/kg daptomycin) are displayed in Table 7.

Table 7: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in ≥5% of Adult Patients in the Daptomycin Treatment Group and ≥ the Comparator Treatment Group in the S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial

Adverse Reaction*	Adult Patients n (%)	
	Daptomycin 6 mg/kg (N=120)	Comparator† (N=116)
Infections and infestations		
Sepsis NOS	6 (5%)	3 (3%)
Bacteremia	6 (5%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain NOS	7 (6%)	4 (3%)
General disorders and administration site conditions		
Chest pain	8 (7%)	7 (6%)
Edema NOS	8 (7%)	5 (4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Pharyngolaryngeal pain	10 (8%)	2 (2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	7 (6%)	6 (5%)
Sweating increased	6 (5%)	0 (0%)
Psychiatric disorders		

*NOS, not otherwise specified.

†Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin.

Insomnia	11 (9%)	8 (7%)
Investigations		
Blood creatine phosphokinase increased	8 (7%)	1 (1%)
Vascular disorders		
Hypertension NOS	7 (6%)	3 (3%)

*NOS, not otherwise specified.

†Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin.

The following reactions, not included above, were reported as possibly or probably drug-related in the daptomycin-treated group:

Blood and Lymphatic System Disorders: eosinophilia, lymphadenopathy, thrombocythemia, thrombocytopenia

Cardiac Disorders: atrial fibrillation, atrial flutter, cardiac arrest

Ear and Labyrinth Disorders: tinnitus

Eye Disorders: vision blurred

Gastrointestinal Disorders: dry mouth, epigastric discomfort, gingival pain, hypoesthesia oral

Infections and Infestations: candidal infection NOS, vaginal candidiasis, fungemia, oral candidiasis, urinary tract infection fungal

Investigations: blood phosphorous increased, blood alkaline phosphatase increased, INR increased, liver function test abnormal, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, prothrombin time prolonged

Metabolism and Nutrition Disorders: appetite decreased NOS

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia

Nervous System Disorders: dyskinesia, paresthesia

Psychiatric Disorders: hallucination NOS

Renal and Urinary Disorders: proteinuria, renal impairment NOS

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: pruritus generalized, rash vesicular

Other Trials in Adults

In Phase 3 trials of community-acquired pneumonia (CAP) in adult patients, the death rate and rates of serious cardiorespiratory adverse events were higher in daptomycin-treated patients than in comparator-treated patients. These differences were due to lack of therapeutic effectiveness of daptomycin in the treatment of CAP in patients experiencing these adverse events *[see Indications and Usage (1.4)]*.

Laboratory Changes in Adults

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trials in Adults

In Phase 3 cSSSI trials of adult patients receiving daptomycin at a dose of 4 mg/kg, elevations in CPK were reported as clinical adverse events in 15/534 (2.8%) daptomycin-treated patients, compared with 10/558 (1.8%) comparator-treated patients. Of the 534 patients treated with daptomycin, 1 (0.2%) had symptoms of muscle pain or weakness associated with CPK elevations to greater than 4 times the upper limit of normal (ULN). The symptoms resolved within 3 days and CPK returned to normal within 7 to 10 days after treatment was discontinued *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Table 8 summarizes the CPK shifts from Baseline through End of Therapy in the cSSSI adult trials.

Table 8: Incidence of CPK Elevations from Baseline during Therapy in Either the Daptomycin Treatment Group or the Comparator Treatment Group in Phase 3 cSSSI Adult Trials

Change in CPK		All Adult Patients				Adult Patients with Normal CPK at Baseline			
		Daptomycin 4 mg/kg (N=430)		Comparator* (N=459)		Daptomycin 4 mg/kg (N=374)		Comparator* (N=392)	
		%	n	%	n	%	n	%	n
No Increase		90.7	390	91.1	418	91.2	341	91.1	357
Maximum Value	>1× ULN†	9.3	40	8.9	41	8.8	33	8.9	35
	>2× ULN	4.9	21	4.8	22	3.7	14	3.1	12
	>4× ULN	1.4	6	1.5	7	1.1	4	1.0	4
	>5× ULN	1.4	6	0.4	2	1.1	4	0.0	0
	>10× ULN	0.5	2	0.2	1	0.2	1	0.0	0

Note: Elevations in CPK observed in adult patients treated with daptomycin or comparator were not clinically or statistically significantly different.

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

†ULN (Upper Limit of Normal) is defined as 200 U/L.

S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adults

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial in adult patients, at a dose of 6 mg/kg, 11/120 (9.2%) daptomycin-treated patients, including two patients with baseline CPK levels >500 U/L, had CPK elevations to levels >500 U/L, compared with 1/116 (0.9%) comparator-treated patients. Of the 11 daptomycin-treated patients, 4 had prior or concomitant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor. Three of these 11 daptomycin-treated patients discontinued therapy due to CPK elevation, while the one comparator-treated patient did not discontinue therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Clinical Trial Experience in Pediatric Patients

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trial in Pediatric Patients

The safety of daptomycin was evaluated in one clinical trial (in cSSSI), which included 256 pediatric patients (1 to 17 years of age) treated with intravenous daptomycin and 133 patients treated with comparator agents. Patients were given age-dependent doses once daily for a treatment period of up to 14 days (median treatment period was 3 days). The doses given by age group were as follows: 10 mg/kg for 1 to < 2 years, 9 mg/kg for 2 to 6 years, 7 mg/kg for 7 to 11 years and 5 mg/kg for 12 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14)]*. Patients treated with daptomycin were (51%) male, (49%) female and (46%) Caucasian and (32%) Asian.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In the cSSSI study, daptomycin was discontinued in 7/256 (2.7%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 7/133 (5.3%) patients.

Most Common Adverse Reactions

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in these pediatric patients with cSSSI are displayed in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions that Occurred in ≥2% of Pediatric Patients in the Daptomycin Treatment-Arm and Greater Than or Equal to the Comparator Treatment-Arm in the cSSSI Pediatric Trial

Adverse Reaction	Daptomycin (N = 256)	Comparator* (N = 133)
	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	18 (7.0)	7 (5.3)
Vomiting	7 (2.7)	1 (0.8)
Abdominal Pain	5 (2.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	8 (3.1)	2 (1.5)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	10 (3.9)	4 (3.0)
Investigations		
Blood CPK increased	14 (5.5)	7 (5.3)
Nervous system disorders		
Headache	7 (2.7)	3 (2.3)

*Comparators included intravenous therapy with either vancomycin, clindamycin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin or cloxacillin)

The safety profile in the clinical trial of cSSSI pediatric patients was similar to that observed in the cSSSI adult patients.

S. aureus Bacteremia Trial in Pediatric Patients

The safety of daptomycin was evaluated in one clinical trial (in *S. aureus* bacteremia), which treated 55 pediatric patients with intravenous daptomycin and 26 patients with comparator agents. Patients were given age-dependent doses once daily for a treatment period of up to 42 days (mean duration of IV treatment was 12 days). The doses by age group were as follows: 12 mg/kg for 1 to <6 years, 9 mg/kg for 7 to 11 years and 7 mg/kg for 12 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14)]*. Patients treated with daptomycin were (69%) male and (31%) female. No patients 1 to <2 years of age were enrolled.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In the bacteremia study, daptomycin was discontinued in 3/55 (5.5%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 2/26 (7.7%) patients.

Most Common Adverse Reactions

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in these pediatric patients with bacteremia are displayed in Table 10.

Table 10: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in ≥5% of Pediatric Patients in the Daptomycin Treatment-Arm and Greater Than or Equal to the Comparator Treatment-Arm in the Pediatric Bacteremia Trial

Adverse Reaction	Daptomycin (N = 55)	Comparator (N = 26)

*Comparators included intravenous therapy with either vancomycin, cefazolin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin or cloxacillin)

	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders		
Vomiting	6 (10.9)	2 (7.7)
Investigations		
Blood CPK increased	4 (7.3)	0

*Comparators included intravenous therapy with either vancomycin, cefazolin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin or cloxacillin)

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of daptomycin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and Lymphatic System Disorders: anemia, thrombocytopenia

General and Administration Site Conditions: pyrexia

Immune System Disorders: anaphylaxis; hypersensitivity reactions, including angioedema, pruritus, hives, shortness of breath, difficulty swallowing, truncal erythema, and pulmonary eosinophilia *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*

Infections and Infestations: Clostridioides difficile–associated diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

Laboratory Investigations: platelet count decreased

Musculoskeletal Disorders: myoglobin increased; rhabdomyolysis (some reports involved patients treated concurrently with daptomycin and HMG-CoA reductase inhibitors) *[see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1), and Clinical Pharmacology (12.3)]*

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: cough, eosinophilic pneumonia, organizing pneumonia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: serious skin reactions, including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), vesiculobullous rash (with or without mucous membrane involvement, including Stevens-Johnson syndrome [SJS] and toxic epidermal necrolysis [TEN]),-and acute generalized exanthematous pustulosis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

Gastrointestinal Disorders: nausea, vomiting

Metabolic and Nutritional Disorders: hyperkalemia

Renal and Urinary Disorders: acute kidney injury, renal insufficiency, renal failure, and tubulointerstitial nephritis (TIN) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

Special Senses: visual disturbances

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 HMG-CoA Reductase Inhibitors

In healthy adult subjects, concomitant administration of daptomycin and simvastatin had no effect on plasma trough concentrations of simvastatin, and there were no reports of skeletal myopathy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

However, inhibitors of HMG-CoA reductase may cause myopathy, which is manifested as muscle pain or weakness associated with elevated levels of creatine phosphokinase (CPK). In the adult Phase 3 *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, some patients who received prior or concomitant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor developed elevated CPK *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Experience with the coadministration of HMG-CoA reductase inhibitors and daptomycin in patients is limited; therefore, consideration should be given to suspending use of HMG-CoA reductase inhibitors temporarily in patients receiving daptomycin.

7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

Clinically relevant plasma concentrations of daptomycin have been observed to cause a significant concentration-dependent false prolongation of prothrombin time (PT) and elevation of International Normalized Ratio (INR) when certain recombinant thromboplastin reagents are utilized for the assay. The possibility of an erroneously elevated PT/INR result due to interaction with a recombinant thromboplastin reagent may be minimized by drawing specimens for PT or INR testing near the time of trough plasma concentrations of daptomycin. However, sufficient daptomycin concentrations may be present at trough to cause interaction.

If confronted with an abnormally high PT/INR result in a patient being treated with daptomycin, it is recommended that clinicians:

1. Repeat the assessment of PT/INR, requesting that the specimen be drawn just prior to the next daptomycin dose (i.e., at trough concentration). If the PT/INR value obtained at trough remains substantially elevated above what would otherwise be expected, consider evaluating PT/INR utilizing an alternative method.
2. Evaluate for other causes of abnormally elevated PT/INR results.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited published data on use of daptomycin in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies performed in rats and rabbits daptomycin was administered intravenously during organogenesis at doses 2 and 4-times, respectively, the recommended 6 mg/kg human dose (on a body surface area basis). No evidence of adverse developmental outcomes was observed.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In pregnant rats, daptomycin was administered intravenously at doses of 5, 20, or 75 mg/kg/day during the gestation days 6 to 18. Maternal body weight gain was decreased at 75 mg/kg/day.

No embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 2-fold higher than in humans at the recommended maximum dose of 6 mg/kg (based on body surface area).

In pregnant rabbits, daptomycin was administered intravenously at doses of 5, 20, or 75 mg/kg/day during the gestation days 6 to 15. Maternal body weight gain and food consumption were decreased at 75 mg/kg/day. No embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 4-fold higher than in humans at the maximum recommended dose of 6 mg/kg (based on body surface area).

In a combined fertility and pre/postnatal development study, daptomycin was administered intravenously to female rats at doses of 2, 25, 75 mg/kg/day from 14-days pre-mating through lactation/postpartum day 20). No effects on pre/postnatal development were observed up to the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 2-fold higher than the maximum recommended human dose of 6 mg/kg (based on body surface area)[1].

8.2 Lactation

Risk Summary

Limited published data report that daptomycin is present in human milk at infant doses of 0.1% of the maternal dose *(see Data)*[2,3,4]. There is no information on the effects of daptomycin on the breastfed infant or the effects of daptomycin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for daptomycin and any potential adverse effects on the breastfed infant from daptomycin or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of daptomycin in the treatment of cSSSI and *S. aureus* bloodstream infections (bacteremia) have been established in the age groups 1 to 17 years of age. Use of daptomycin in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, with additional data from pharmacokinetic studies in pediatric patients, and from safety, efficacy and PK studies in pediatric patients with cSSSI and *S. aureus* bloodstream infections *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1, 14.2)]*.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of one year have not been established. Avoid use of daptomycin in pediatric patients younger than one year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs *[see Warnings and Precautions (5.7) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

Daptomycin is not indicated in pediatric patients with renal impairment because dosage has not been established in these patients.

Daptomycin has not been studied in pediatric patients with other bacterial infections.

8.5 Geriatric Use

Of the 534 adult patients treated with daptomycin in Phase 3 controlled clinical trials of complicated skin and skin structure infections (cSSSI), 27% were 65 years of age or older and 12% were 75 years of age or older. Of the 120 adult patients treated with daptomycin in the Phase 3 controlled clinical trial of *S. aureus* bacteremia/endocarditis, 25% were 65 years of age or older and 16% were 75 years of age or older. In Phase 3 adult clinical trials of cSSSI and *S. aureus* bacteremia/endocarditis, clinical success rates were lower in patients ≥65 years of age than in patients <65 years of age. In addition, treatment-emergent adverse events were more common in patients ≥65 years of age than in patients <65 years of age.

The exposure of daptomycin was higher in healthy elderly subjects than in healthy young adult subjects. However, no adjustment of daptomycin dosage is warranted for elderly patients with creatinine clearance (CL_{CR}) ≥30 mL/min *[see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Patients with Renal Impairment

Daptomycin is eliminated primarily by the kidneys; therefore, a modification of daptomycin dosage interval is recommended for adult patients with CL_{CR} <30 mL/min, including patients receiving hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). In adult patients with renal impairment, both renal function and creatine phosphokinase (CPK) should be monitored more frequently than once weekly *[see Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.2, 5.10), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

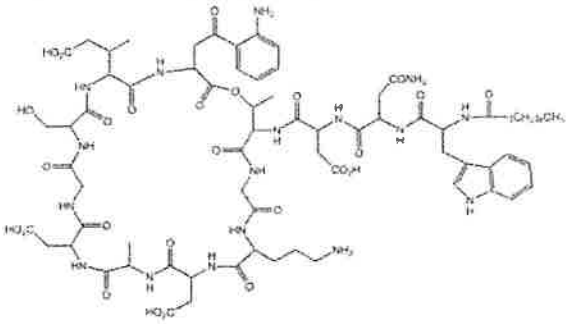
The dosage regimen for daptomycin in pediatric patients with renal impairment has not been established.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdosage, supportive care is advised with maintenance of glomerular filtration. Daptomycin is cleared slowly from the body by hemodialysis (approximately 15% of the administered dose is removed over 4 hours) and by peritoneal dialysis (approximately 11% of the administered dose is removed over 48 hours). The use of high-flux dialysis membranes during 4 hours of hemodialysis may increase the percentage of dose removed compared with that removed by low-flux membranes.

11 DESCRIPTION

Daptomycin for Injection contains daptomycin, a cyclic lipopeptide antibacterial agent derived from the fermentation of *Streptomyces roseosporus*. The chemical name is *N*-decanoyl-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-*threo*-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine ε_1-lactone. The chemical structure is:



The empirical formula is $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$; the molecular weight is 1620.67. Daptomycin for Injection is supplied in a single-dose vial as a sterile, preservative-free, pale yellow to light brown, lyophilized powder or cake containing approximately 350 mg of daptomycin for intravenous (IV) use following reconstitution with 0.9% sodium chloride injection *[see Dosage and Administration (2.7)]*. The only inactive ingredient is sodium hydroxide, which is used for pH adjustment; between 4.0 to 5.0. Freshly reconstituted solutions of Daptomycin for Injection range in color from pale yellow to light brown.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Daptomycin is an antibacterial drug *[see Clinical Pharmacology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Based on animal models of infection, the antimicrobial activity of daptomycin appears to correlate with the AUC/MIC (area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration) ratio for certain pathogens, including *S. aureus*. The principal pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter best associated with clinical and microbiological cure has not been elucidated in clinical trials with daptomycin.

12.3 Pharmacokinetics

Daptomycin Administered over a 30-Minute Period in Adults

The mean and standard deviation (SD) pharmacokinetic parameters of daptomycin at steady-state following intravenous (IV) administration of daptomycin over a 30-minute period at 4 to 12 mg/kg every 24h to healthy young adults are summarized in Table 11.

Table 11: Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters in Healthy Adult Volunteers at Steady-State

Dose*† (mg/kg)	Pharmacokinetic Parameters‡				
	AUC_{0-24} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L/kg)	CL_T (mL/h/kg)	C_{max} (mcg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8.1 (1.0)	0.096 (0.009)	8.3 (1.3)	57.8 (3.0)
6 (N=6)	632 (78)	7.9 (1.0)	0.101 (0.007)	9.1 (1.5)	93.9 (6.0)
8 (N=6)	858 (213)	8.3 (2.2)	0.101 (0.013)	9.0 (3.0)	123.3 (16.0)
10 (N=9)	1039 (178)	7.9 (0.6)	0.098 (0.017)	8.8 (2.2)	141.1 (24.0)
12 (N=9)	1277 (253)	7.7 (1.1)	0.097 (0.018)	9.0 (2.8)	183.7 (25.0)

*Daptomycin was administered by IV infusion over a 30-minute period.

†Doses of daptomycin in excess of 6 mg/kg have not been approved.

‡AUC_{0-24}, area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $t_{1/2}$, elimination half-life; V_{ss}, volume of distribution at steady-state; CL_T, total plasma clearance; C_{max}, maximum plasma concentration.

Daptomycin pharmacokinetics were generally linear and time-independent at daptomycin doses of 4 to 12 mg/kg every 24h administered by IV infusion over a 30-minute period for up to 14 days. Steady-state trough concentrations were achieved by the third daily dose. The mean (SD) steady-state trough concentrations attained following the administration of 4, 6, 8, 10, and 12 mg/kg every 24h were 5.9 (1.6), 6.7 (1.6), 10.3 (5.5), 12.9 (2.9), and 13.7 (5.2) mcg/mL, respectively.

Daptomycin Administered over a 2-Minute Period in Adults

Following IV administration of daptomycin over a 2-minute period to healthy adult volunteers at doses of 4 mg/kg (N=8) and 6 mg/kg (N=12), the mean (SD) steady-state systemic exposure (AUC) values were 475 (71) and 701 (82) mcg•h/mL, respectively. Values for maximum plasma concentration (C_{max}) at the end of the 2-minute period could not be determined adequately in this study. However, using pharmacokinetic parameters from 14 healthy adult volunteers who received a single dose of daptomycin 6 mg/kg IV administered over a 30-minute period in a separate study, steady-state C_{max} values were simulated for daptomycin 4 and 6 mg/kg IV administered over a 2-minute period. The simulated mean (SD) steady-state C_{max} values were 77.7 (8.1) and 116.6 (12.2) mcg/mL, respectively.

Distribution

Daptomycin is reversibly bound to human plasma proteins, primarily to serum albumin, in a concentration-independent manner. The overall mean binding ranges from 90 to 93%.

In clinical studies, mean serum protein binding in adult subjects with creatinine clearance (CL_{CR}) ≥30 mL/min was comparable to that observed in healthy adult subjects with normal renal function.

However, there was a trend toward decreasing serum protein binding among subjects with CL_{CR} <30 mL/min (88%), including those receiving hemodialysis (86%) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (84%). The protein binding of daptomycin in adult subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) was similar to that in healthy adult subjects.

The volume of distribution at steady-state (V_{ss}) of daptomycin in healthy adult subjects was approximately 0.1 L/kg and was independent of dose.

Metabolism

In *in vitro* studies, daptomycin was not metabolized by human liver microsomes.

In 5 healthy adults after infusion of radiolabeled ^{14}C-daptomycin, the plasma total radioactivity was similar to the concentration determined by microbiological assay. Inactive metabolites were detected in urine, as determined by the difference between total radioactive concentrations and microbiologically active concentrations. In a separate study, no metabolites were observed in plasma on Day 1 following the administration of daptomycin at 6 mg/kg to adult subjects. Minor amounts of three oxidative metabolites and one unidentified compound were detected in urine. The site of metabolism has not been identified.

Excretion

Daptomycin is excreted primarily by the kidneys. In a mass balance study of 5 healthy adult subjects using radiolabeled daptomycin, approximately 78% of the administered dose was recovered from urine based on total radioactivity (approximately 52% of the dose based on microbiologically active concentrations), and 5.7% of the administered dose was recovered from feces (collected for up to 9 days) based on total radioactivity.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Population-derived pharmacokinetic parameters were determined for infected adult patients (complicated skin and skin structure infections [cSSSI] and *S. aureus* bacteremia) and noninfected adult subjects with various degrees of renal function (Table 12). Total plasma clearance (CL_T), elimination half-life ($t_{1/2}$), and volume of distribution at steady-state (V_{ss}) in patients with cSSSI were similar to those in patients with *S. aureus* bacteremia. Following administration of daptomycin 4 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period, the mean CL_T was 9%, 22%, and 46% lower among subjects and patients with mild (CL_{CR} 50 to 80 mL/min), moderate (CL_{CR} 30 to <50 mL/min), and severe (CL_{CR} <30 mL/min) renal impairment, respectively, than in those with normal renal function (CL_{CR} >80 mL/min). The mean steady-state systemic exposure (AUC), $t_{1/2}$, and V_{ss} increased with decreasing renal function, although the mean AUC for patients with CL_{CR} 30 to 80 mL/min was not markedly different from the mean AUC for patients with normal renal function. The mean AUC for patients with CL_{CR} <30 mL/min and for patients on dialysis (CAPD and hemodialysis dosed post-dialysis) was approximately 2 and 3 times higher, respectively, than for patients with normal renal function. The mean C_{max} ranged from 60 to 70 mcg/mL in patients with CL_{CR} ≥30 mL/min, while the mean C_{max} for patients with CL_{CR} <30 mL/min ranged from 41 to 58 mcg/mL. After administration of daptomycin 6 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period, the mean C_{max} ranged from 80 to 114 mcg/mL in patients with mild to moderate renal impairment and was similar to that of patients with normal renal function.

Table 12: Mean (SD) Daptomycin Population Pharmacokinetic Parameters Following Infusion of Daptomycin 4 mg/kg or 6 mg/kg to Infected Adult Patients and Noninfected Adult Subjects with Various Degrees of Renal Function

Renal Function	Pharmacokinetic Parameters*					
	$t_{1/2}$† (h) 4 mg/kg	V_{ss}† (L/kg) 4 mg/kg	CL_T† (mL/h/kg) 4 mg/kg	$AUC_{0-\infty}$† (mcg•h/mL) 4 mg/kg	AUC_{ss}‡ (mcg•h/mL) 6 mg/kg	$C_{min,ss}$‡ (mcg/mL) 6 mg/kg
Normal (CL_{CR} >80 mL/min)	9.39 (4.74) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
Mild Renal Impairment (CL_{CR} 50 to 80 mL/min)	10.75 (8.36) N=64	0.12 (0.05) N=64	9.9 (4.0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12.4 (5.6) N=29
Moderate Renal Impairment (CL_{CR} 30 to <50 mL/min)	14.70 (10.50) N=24	0.15 (0.06) N=24	8.5 (3.4) N=24	560 (258) N=24	868 (349) N=15	19.0 (9.0) N=14
Severe Renal Impairment (CL_{CR} <30 mL/min)	27.83 (14.85) N=8	0.20 (0.15) N=8	5.9 (3.9) N=8	925 (467) N=8	1050 (892) N=2	24.4 (21.4) N=2
Hemodialysis	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

Note: Daptomycin was administered over a 30-minute period.

*CL_{CR}, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault equation with actual body weight; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; $AUC_{0-\infty}$, area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{ss}, area under the concentration-time curve calculated over the 24-hour dosing interval at steady-state; $C_{min,ss}$, trough concentration at steady-state; NA, not applicable.

†Parameters obtained following a single dose from patients with complicated skin and skin structure infections and healthy subjects.

‡Parameters obtained at steady-state from patients with *S. aureus* bacteremia.

Because renal excretion is the primary route of elimination, adjustment of daptomycin dosage interval is necessary in adult patients with severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min) *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 10 adult subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and compared with those in healthy adult volunteers (N=9) matched for gender, age, and weight. The pharmacokinetics of daptomycin were not altered in subjects with moderate hepatic impairment. No dosage adjustment is warranted when daptomycin is administered to patients with mild to moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) have not been evaluated.

Gender

No clinically significant gender-related differences in daptomycin pharmacokinetics have been observed. No dosage adjustment is warranted based on gender when daptomycin is administered.

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 12 healthy elderly subjects (≥75 years of age) and 11 healthy young adult controls (18 to 30 years of age). Following administration of a single 4 mg/kg dose of daptomycin by IV infusion over a 30-minute period, the mean total clearance of daptomycin was approximately 35% lower and the mean $AUC_{0-\infty}$ was approximately 58% higher in elderly subjects than in healthy young adult subjects. There were no differences in C_{max} *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Obese Patients

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 6 moderately obese (Body Mass Index [BMI] 25 to 39.9 kg/m^2) and 6 extremely obese (BMI ≥40 kg/m^2) adult subjects and controls matched for age, gender, and renal function. Following administration of daptomycin by IV infusion over a 30-minute period as a single 4 mg/kg dose based on total body weight, the total plasma clearance of daptomycin normalized to total body weight was approximately 15% lower in moderately obese subjects and 23% lower in extremely obese subjects than in nonobese controls. The $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin was approximately 30% higher in moderately obese subjects and 31% higher in extremely obese subjects than in nonobese controls. The differences were most likely due to differences in the renal clearance of daptomycin. No adjustment of daptomycin dosage is varranted in obese patients.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of daptomycin in pediatric subjects was evaluated in 3 single-dose pharmacokinetic studies. In general, body weight-normalized total body clearance in pediatric patients was higher than in adults and increased with a decrease of age, whereas elimination half-life tends to decrease with a decrease of age. Body weight-normalized total body clearance and elimination half-life of daptomycin in children 2 to 6 years of age were similar at different doses.

A study was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients (1 to 17 years old, inclusive) with cSSSI caused by Gram-positive pathogens. Patients were enrolled into 4 age groups *[see Clinical Studies (14.1)]*, and intravenous daptomycin doses of 5 to 10 mg/kg once daily were administered. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure (AUC_{ss} and $C_{max,ss}$) was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age (Table 13).

Table 13: Mean (SD) Daptomycin Population Pharmacokinetic Parameters in cSSSI Pediatric Patients

Age	Pharmacokinetic Parameters						
	Dose (mg/kg)	Infusion Duration (min)	AUC_{ss} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (mL)	CL_T (mL/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)
12 to 17 years (N=6)	5	30	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7 to 11 years (N=2)	7	30	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2 to 6 years (N=7)	9	60	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1 to less than 2 years (N=27)	10	60	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady state; CL_T, clearance normalized to body weight; V_{ss}, volume of distribution at steady state; t½, terminal half-life

*Mean is calculated from N=2

A study was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients with *S. aureus* bacteremia. Patients were enrolled into 3 age groups *[see Clinical Studies (14.2)]*, and intravenous doses of 7 to 12 mg/kg once daily were administered. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure (AUC_{ss} and $C_{max,ss}$) was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age (Table 14).

Table 14: Mean (SD) of Daptomycin Pharmacokinetics in Bacteremia Pediatric Patients

Age	Pharmacokinetic Parameters						
	Dose (mg/kg)	Infusion Duration (min)	AUC_{ss} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (mL)	CL_T (mL/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)
12 to 17 years (N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)

AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady state; CL_T, clearance normalized to body weight; V_{ss}, volume of distribution at steady state; t½, terminal half-life

No patients 1 to <2 years of age were enrolled in the study. Simulation using a population pharmacokinetic model demonstrated that the AUC_{ss} of daptomycin in pediatric patients 1 to <2 years of age receiving 12 mg/kg once daily would be comparable to that in adult patients receiving 6 mg/kg once daily.

7 to 11 years (N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)	104 (14.5)
2 to 6 years (N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady state; CL_T, clearance normalized to body weight; V_{ss}, volume of distribution at steady state; t½, terminal half-life

No patients 1 to <2 years of age were enrolled in the study. Simulation using a population pharmacokinetic model demonstrated that the AUC_{ss} of daptomycin in pediatric patients 1 to <2 years of age receiving 12 mg/kg once daily would be comparable to that in adult patients receiving 6 mg/kg once daily.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies

In vitro studies with human hepatocytes indicate that daptomycin does not inhibit or induce the activities of the following human cytochrome P450 isoforms: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4. It is unlikely that daptomycin will inhibit or induce the metabolism of drugs metabolized by the P450 system.

Aztreonam

In a study in which 15 healthy adult subjects received a single dose of daptomycin 6 mg/kg IV and a combination dose of daptomycin 6 mg/kg IV and aztreonam 1 g IV, administered over a 30-minute period, the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin were not significantly altered by aztreonam.

Tobramycin

In a study in which 6 healthy adult males received a single dose of daptomycin 2 mg/kg IV, tobramycin 1 mg/kg IV, and both in combination, administered over a 30-minute period, the mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin were 12.7% and 8.7% higher, respectively, when daptomycin was coadministered with tobramycin. The mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of tobramycin were 10.7% and 6.6% lower, respectively, when tobramycin was coadministered with daptomycin. These differences were not statistically significant. The interaction between daptomycin and tobramycin with a clinical dose of daptomycin is unknown.

Warfarin

In 16 healthy adult subjects, administration of daptomycin 6 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period for 5 days, with coadministration of a single oral dose of warfarin (25 mg) on the 5th day, had no significant effect on the pharmacokinetics of either drug and did not significantly alter the INR (International Normalized Ratio).

Simvastatin

In 20 healthy adult subjects on a stable daily dose of simvastatin 40 mg, administration of daptomycin 4 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period for 14 days (N=10) had no effect on plasma trough concentrations of simvastatin and was not associated with a higher incidence of adverse events, including skeletal myopathy, than in subjects receiving placebo once daily (N=10) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.1)]*.

Probenecid

Concomitant administration of probenecid (500 mg 4 times daily) and a single dose of daptomycin 4 mg/kg by IV infusion over a 30-minute period in adults did not significantly alter the C_{max} or $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin.

12.4 Microbiology

Daptomycin belongs to the cyclic lipopeptide class of antibacterials. Daptomycin has clinical utility in the treatment of infections caused by aerobic, Gram-positive bacteria. The *in vitro* spectrum of activity of daptomycin encompasses most clinically relevant Gram-positive pathogenic bacteria.

Daptomycin exhibits rapid, concentration-dependent bactericidal activity against Gram-positive bacteria *in vitro*. This has been demonstrated both by time-kill curves and by MBC/MIC (minimum bactericidal concentration/minimum inhibitory concentration) ratios using broth dilution methodology. Daptomycin maintained bactericidal activity *in vitro* against stationary phase *S. aureus* in simulated endocardial vegetations. The clinical significance of this is not known.

Mechanism of Action

Daptomycin binds to bacterial cell membranes and causes a rapid depolarization of membrane potential. This loss of membrane potential causes inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis, which results in bacterial cell death.

Resistance

The mechanism(s) of daptomycin resistance is not fully understood. Currently, there are no known transferable elements that confer resistance to daptomycin.

Interactions with Other Antibacterials

In vitro studies have investigated daptomycin interactions with other antibacterials. Antagonism, as determined by kill curve studies, has not been observed. *In vitro* synergistic interactions of daptomycin with aminoglycosides, β-lactam antibacterials, and rifampin have been shown against some isolates of staphylococci (including some methicillin-resistant isolates) and enterococci (including some vancomycin-resistant isolates).

Complicated Skin and Skin Structure Infection (cSSSI) Trials in Adults

The emergence of daptomycin non-susceptible isolates occurred in 2 infected patients across the set of Phase 2 and pivotal Phase 3 clinical trials of cSSSI in adult patients. In one case, a non-susceptible *S. aureus* was isolated from a patient in a Phase 2 trial who received daptomycin at less than the protocol-specified dose for the initial 5 days of therapy. In the second case, a non-susceptible *Enterococcus faecalis* was isolated from a patient with an infected chronic decubitus ulcer who was enrolled in a salvage trial.

S. aureus Bacteremia/Endocarditis and Other Post-Approval Trials in Adults

In subsequent clinical trials in adult patients, non-susceptible isolates were recovered. *S. aureus* was isolated from a patient in a compassionate-use trial and from 7 patients in the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial *[see Clinical Studies (14.2)]*. An *E. faecium* was isolated from a patient in a vancomycin-resistant enterococci trial.

Antimicrobial Activity

Daptomycin has been shown to be active against most isolates of the following microorganisms both *in vitro* and in clinical infections *[see Indications and Usage (1)]*.

Gram-Positive Bacteria

Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)

Staphylococcus aureus (including methicillin-resistant isolates)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

Streptococcus pyogenes

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. At least 90 percent of the following bacteria exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for daptomycin against isolates of similar genus or organism group. However, the efficacy of daptomycin in treating clinical infections caused by these bacteria has not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Gram-Positive Bacteria

Corynebacterium jeikeium

Enterococcus faecalis (vancomycin-resistant isolates)

Enterococcus faecium (including vancomycin-resistant isolates)

Staphylococcus epidermidis (including methicillin-resistant isolates)

Staphylococcus haemolyticus

Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: https://www.fda.gov/STIC.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of daptomycin. However, neither mutagenic nor clastogenic potential was found in a battery of genotoxicity tests, including the Ames assay, a mammalian cell gene mutation assay, a test for chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells, an *in vivo* micronucleus assay, an *in vitro* DNA repair assay, and an *in vivo* sister chromatid exchange assay in Chinese hamsters.

Daptomycin did not affect the fertility or reproductive performance of male and female rats when administered intravenously at doses of 25, 75, or 150 mg/kg/day, which is approximately up to 9 times the estimated human exposure level based upon AUCs (or approximately up to 4 times the recommended human dose of 6 mg/kg based on body surface area comparison).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Adult Animals

In animals, daptomycin administration has been associated with effects on skeletal muscle. However, there were no changes in cardiac or smooth muscle. Skeletal muscle effects were characterized by microscopic degenerative/regenerative changes and variable elevations in creatine phosphokinase (CPK). No fibrosis or rhabdomyolysis was evident in repeat-dose studies up to the highest doses tested in rats (150 mg/kg/day) and dogs (100 mg/kg/day). The degree of skeletal myopathy showed no increase when treatment was extended from 1 month to up to 6 months. Severity was dose-dependent. All muscle effects, including microscopic changes, were fully reversible within 30 days following the cessation of dosing.

In adult animals, effects on peripheral nerve (characterized by axonal degeneration and frequently accompanied by significant losses of patellar reflex, gag reflex, and pain perception) were observed at daptomycin doses higher than those associated with skeletal myopathy. Deficits in the dogs' patellar reflexes were seen within 2 weeks after the start of treatment at 40 mg/kg/day (9 times the human C_{max} at the 6 mg/kg/day dose), with some clinical improvement noted within 2 weeks after the cessation of dosing. However, at 75 mg/kg/day for 1 month, 7 of 8 dogs failed to regain full patellar reflex responses within a 3-month recovery period. In a separate study in dogs receiving doses of 75 and 100 mg/kg/day for 2 weeks, minimal residual histological changes were noted at 6 months after the cessation of dosing. However, recovery of peripheral nerve function was evident.

Tissue distribution studies in rats showed that daptomycin is retained in the kidney but appears to penetrate the blood-brain barrier only minimally following single and multiple doses.

Juvenile Animals

Target organs of daptomycin-related effects in 7-week-old juvenile dogs were skeletal muscle and nerve, the same target organs as in adult dogs. In juvenile dogs, nerve effects were noted at lower daptomycin blood concentrations than in adult dogs following 28 days of dosing. In contrast to adult dogs, juvenile dogs also showed evidence of effects in nerves of the spinal cord as well as peripheral nerves after 28 days of dosing. No nerve effects were noted in juvenile dogs following 14 days of dosing at doses up to 75 mg/kg/day.

Administration of daptomycin to 7-week-old juvenile dogs for 28 days at doses of 50 mg/kg/day produced minimal degenerative effects on the peripheral nerve and spinal cord in several animals, with no corresponding clinical signs. A dose of 150 mg/kg/day for 28 days produced minimal degeneration in the peripheral nerve and spinal cord as well as minimal to mild degeneration of the skeletal muscle in a majority of animals, accompanied by slight to severe muscle weakness evident in most dogs. Following a 28-day recovery phase, microscopic examination revealed recovery of the skeletal muscle and the ulnar nerve effects, but nerve degeneration in the sciatic nerve and spinal cord was still observed in all 150 mg/kg/day dogs.

Following once-daily administration of daptomycin to juvenile dogs for 28 days, microscopic effects in nerve tissue were noted at a C_{max} value of 417 mcg/mL, which is approximately 3-fold less than the C_{max} value associated with nerve effects in adult dogs treated once daily with daptomycin for 28 days (1308 mcg/mL).

Neonatal Animals

Neonatal dogs (4 to 31 days old) were more sensitive to daptomycin-related adverse nervous system and/or muscular system effects than either juvenile or adult dogs. In neonatal dogs, adverse nervous system and/or muscular system effects were associated with a C_{max} value approximately 3-fold less than the C_{max} in juvenile dogs, and 9-fold less than the C_{max} in adult dogs following 28 days of dosing. At a dose of 25 mg/kg/day with associated C_{max} and AUC_{inf} values of 147 mcg/mL and 717 mcg•h/mL, respectively (1.6 and 1.0-fold the adult human C_{max} and AUC, respectively, at the 6 mg/kg/day dose), mild clinical signs of twitching and one incidence of muscle rigidity were observed with no corresponding effect on body weight. These effects were found to be reversible within 28 days after treatment had stopped.

At higher dose levels of 50 and 75 mg/kg/day with associated C_{max} and AUC_{inf} values of ≥321 mcg/mL and ≥1470 mcg•h/mL, respectively, narked clinical signs of twitching, muscle rigidity in the limbs, and impaired use of limbs were observed. Resulting decreases in body weights and overall body condition at doses ≥50 mg/kg/day necessitated early discontinuation by postnatal day (PND) 19.

Histopathological assessment did not reveal any daptomycin-related changes in the peripheral and central nervous system tissue, as well as in the skeletal muscle or other tissues assessed, at any dose level.

No adverse effects were observed in the dogs that received daptomycin at 10 mg/kg/day, the NOAEL, with associated C_{max} and AUC_{inf} values of 62 mcg/mL and 247 mcg•h/mL, respectively (or 0.6 and 0.4-fold the adult human C_{max} and AUC, respectively at the 6 mg/kg dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections

Adults with cSSSI

Adult patients with clinically documented complicated skin and skin structure infections (cSSSI) (Table 15) were enrolled in two randomized, multinational, multicenter, investigator-blinded trials comparing daptomycin (4 mg/kg IV every 24h) with either vancomycin (1 g IV every 12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g IV per day). Patients could switch to oral therapy after a minimum of 4 days of IV treatment if clinical improvement was demonstrated. Patients known to have bacteremia at baseline were excluded. Patients with creatinine clearance (CL_{CR}) between 30 and 70 mL/min were to receive a lower dose of daptomycin as specified in the protocol; however, the majority of patients in this subpopulation did not have the dose of daptomycin adjusted.

Table 15: Investigator's Primary Diagnosis in the cSSSI Trials in Adult Patients (Population: ITT)

Primary Diagnosis	Adult Patients (Daptomycin / Comparator*)		
	Study 9801 N=264 / N=266	Study 9901 N=270 / N=292	Pooled N=534 / N=558
Wound Infection	99 (38%) / 116 (44%)	102 (38%) / 108 (37%)	201 (38%) / 224 (40%)
Major Abscess	55 (21%) / 43 (16%)	59 (22%) / 65 (22%)	114 (21%) / 108 (19%)
Ulcer Infection	71 (27%) / 75 (28%)	53 (20%) / 68 (23%)	124 (23%) / 143 (26%)
Other Infection†	39 (15%) / 32 (12%)	56 (21%) / 51 (18%)	95 (18%) / 83 (15%)

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

†The majority of cases were subsequently categorized as complicated cellulitis, major abscesses, or traumatic wound infections.

One trial was conducted primarily in the United States and South Africa (study 9801), and the second was conducted at non-US sites only (study 9901). The two trials were similar in design but differed in patient characteristics, including history of diabetes and peripheral vascular disease. There were a total of 534 adult patients treated with daptomycin and 558 treated with comparator in the two trials. The majority (89.7%) of patients received IV medication exclusively.

The efficacy endpoints in both trials were the clinical success rates in the intent-to-treat (ITT) population and in the clinically evaluable (CE) population. In study 9801, clinical success rates in the ITT population were 62.5% (165/264) in patients treated with daptomycin and 60.9% (162/266) in patients treated with comparator drugs. Clinical success rates in the CE population were 76.0% (158/208) in patients treated with daptomycin and 76.7% (158/206) in patients treated with comparator drugs. In study 9901, clinical success rates in the ITT population were 80.4% (217/270) in patients treated with daptomycin and 80.5% (235/292) in patients treated with comparator drugs. Clinical success rates in the CE population were 89.9% (214/238) in patients treated with daptomycin and 90.4% (226/250) in patients treated with comparator drugs.

The success rates by pathogen for microbiologically evaluable patients are presented in Table 16.

Table 16: Clinical Success Rates by Infecting Pathogen in the cSSSI Trials in Adult Patients (Population: Microbiologically Evaluable)

Pathogen	Success Rate n/N (%)	
	Daptomycin	Comparator*
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)†	170/198 (86%)	180/207 (87%)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)†	21/28 (75%)	25/36 (69%)
Streptococcus pyogenes	79/84 (94%)	80/88 (91%)
Streptococcus agalactiae	23/27 (85%)	22/29 (76%)
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*	8/8 (100%)	9/11 (82%)
Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible only)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

†As determined by the central laboratory.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with cSSSI

The cSSSI pediatric trial was a single prospective multi-center, randomized, comparative trial. A total of 396 pediatric patients aged 1 to 17 years with cSSSI caused by Gram positive pathogens were enrolled into the study. Patients known to have bacteremia, osteomyelitis, endocarditis, and pneumonia at baseline were excluded. Patients were enrolled in a stepwise approach into four age groups and given age-dependent doses of daptomycin once daily for up to 14 days. The different age groups and doses evaluated were as follows: Adolescents (12 to 17 years) treated with 5 mg/kg of daptomycin (n=113), Children (7 to 11 years) treated with 7 mg/kg of daptomycin (n=113), Children (2 to 6 years) treated with 9 mg/kg of daptomycin (n=125) and Infants (1 to <2 years) treated with 10 mg/kg (n= 45).

Patients were randomized 2:1 to receive daptomycin or a standard of care (SOC) comparator, which included intravenous therapy with either vancomycin, clindamycin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin, or cloxacillin). Patients could switch to oral therapy after clinical improvement was demonstrated (no minimum IV dosing was required).

The primary objective of this study was to evaluate the safety of daptomycin. The clinical outcome was determined by resolution or improvement of symptoms at the End-of-Treatment (EOT), 3 days after the last dose, and Test-of-Cure (TOC), 7 to 14 days after the last dose. Investigator observed outcomes were verified in a blinded fashion. Of the 396 subjects randomized in the study, 389 subjects were treated with daptomycin or comparator and included in the ITT population. Of these, 257 subjects were randomized to the daptomycin group and 132 subjects were randomized to the comparator group. Approximately 95% of subjects switched to oral therapy. The mean day of switch was day 4, and ranged from day 1 to day 14. The clinical success rates determined at 7 to 14 days after last dose of therapy (IV and oral) (TOC visit) were 88% (227/257) for daptomycin and 86% (114/132) for comparator.

14.2 *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

Adults with *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

The efficacy of daptomycin in the treatment of adult patients with *S. aureus* bacteremia was demonstrated in a randomized, controlled, multinational, multicenter, open-label trial. In this trial, adult patients with at least one positive blood culture for *S. aureus* obtained within 2 calendar days prior to the first dose of study drug and irrespective of source were enrolled and randomized to either daptomycin (6 mg/kg IV every 24h) or standard of care [an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin 2 g IV every 4h (nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin) or vancomycin 1 g IV every 12h, each with initial gentamicin 1 mg/kg IV every 8 hours for first 4 days]. Of the patients in the comparator group, 93% received initial gentamicin for a median of 4 days, compared with 1 patient (<1%) in the daptomycin group. Patients with prosthetic heart valves, intravascular foreign material that was not planned for removal within 4 days after the first dose of study medication, severe neutropenia, known osteomyelitis, polymicrobial bloodstream infections, creatinine clearance <30 mL/min, and pneumonia were excluded.

Upon entry, patients were classified for likelihood of endocarditis using the modified Duke criteria (Possible, Definite, or Not Endocarditis). Echocardiography, including a transesophageal echocardiogram (TEE), was performed within 5 days following study enrollment. The choice of comparator agent was based on the oxacillin susceptibility of the *S. aureus* isolate. The duration of study treatment was based on the investigator's clinical diagnosis. Final diagnoses and outcome assessments at Test of Cure (6 weeks after the last treatment dose) were made by a treatment-blinded Adjudication Committee, using protocol-specified clinical definitions and a composite primary efficacy endpoint (clinical and microbiological success) at the Test of Cure visit.

A total of 246 patients ≥18 years of age (124 daptomycin, 122 comparator) with *S. aureus* bacteremia were randomized from 48 centers in the US and Europe. In the ITT population, 120 patients received daptomycin and 115 received comparator (62 received an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin and 53 received vancomycin). Thirty-five patients treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin received vancomycin initially for 1 to 3 days, pending final susceptibility results for the *S. aureus* isolates. The median age among the 235 patients in the ITT population was 53 years (range: 21 to 91 years); 30/120 (25%) in the daptomycin group and 37/115 (32%) in the comparator group were ≥65 years of age. Of the 235 ITT patients, there were 141 (60%) males and 156 (66%) Caucasians across the two treatment groups. In addition, 176 (75%) of the ITT population had systemic inflammatory response syndrome (SIRS) at baseline and 85 (36%) had surgical procedures within 30 days prior to onset of the *S. aureus* bacteremia. Eighty-nine patients (38%) had bacteremia caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Entry diagnosis was based on the modified Duke criteria and comprised 37 (16%) Definite, 144 (61%) Possible, and 54 (23%) Not Endocarditis. Of the 37 patients with an entry diagnosis of Definite Endocarditis, all (100%) had a final diagnosis of infective endocarditis, and of the 144 patients with an entry diagnosis of Possible Endocarditis, 15 (10%) had a final diagnosis of infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee. Of the 54 patients with an entry diagnosis of Not Endocarditis, 1 (2%) had a final diagnosis of infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee.

In the ITT population, there were 182 patients with bacteremia and 53 patients with infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee, including 35 with right-sided endocarditis and 18 with left-sided endocarditis. The 182 patients with bacteremia comprised 121 with complicated *S. aureus* bacteremia and 61 with uncomplicated *S. aureus* bacteremia.

Complicated bacteremia was defined as *S. aureus* isolated from blood cultures obtained on at least 2 different calendar days, and/or metastatic foci of infection (deep tissue involvement), and classification of the patient as not having endocarditis according to the modified Duke criteria. Uncomplicated bacteremia was defined as *S. aureus* isolated from blood culture(s) obtained on a single calendar day, no metastatic foci of infection, no infection of prosthetic material, and classification of the patient as not having endocarditis according to the modified Duke criteria. The definition of right-sided infective endocarditis (RIE) used in the clinical trial was Definite or Possible Endocarditis according to the modified Duke criteria and no echocardiographic evidence of predisposing pathology or active involvement of either the mitral or aortic valve. Complicated RIE comprised patients who were not intravenous drug users, had a positive blood culture for MRSA, serum creatinine ≥2.5 mg/dL, or evidence of extrapulmonary sites of infection. Patients who were intravenous drug users, had a positive blood culture for methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), had serum creatinine <2.5 mg/dL, and were without evidence of extrapulmonary sites of infection were considered to have uncomplicated RIE.

The coprimary efficacy endpoints in the trial were the Adjudication Committee success rates at the Test of Cure visit (6 weeks after the last treatment dose) in the ITT and Per Protocol (PP) populations. The overall Adjudication Committee success rates in the ITT population were 44.2% (53/120) in patients treated with daptomycin and 41.7% (48/115) in patients treated with comparator (difference = 2.4% [95% CI −10.2, 15.1]). The success rates in the PP population were 54.4% (43/79) in patients treated with daptomycin and 53.3% (32/60) in patients treated with comparator (difference = 1.1% [95% CI −15.6, 17.8]).

Adjudication Committee success rates are shown in Table 17.

Table 17: Adjudication Committee Success Rates at Test of Cure in the S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adult Patients (Population: ITT)

Population	Success Rate n/N (%)		Difference: Daptomycin − Comparator (Confidence Interval)
	Daptomycin 6 mg/kg	Comparator*	
Overall	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (−10.2, 15.1)†
Baseline Pathogen			
Methicillin-susceptible *S. aureus*	33/74 (45%)	34/70 (49%)	−4.0% (−22.6, 14.6)‡
Methicillin-resistant *S. aureus*	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (−10.2, 35.5)‡
Entry Diagnosis§			
Definite or Possible Infective Endocarditis	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (−11.6, 21.4)‡
Not Infective Endocarditis	12/30 (40%)	11/24 (46%)	−5.8% (−36.2, 24.5)‡
Final Diagnosis			
Uncomplicated Bacteremia	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (−31.7, 33.9)¶
Complicated Bacteremia	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (−17.3, 28.6)¶
Right-Sided Infective Endocarditis	8/19 (42%)	7/16 (44%)	−1.6% (−44.9, 41.6)¶
Uncomplicated Right-Sided Infective Endocarditis	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25.0% (−51.6, 100.0)¶
Complicated Right-Sided Infective Endocarditis	5/13 (39%)	6/12 (50%)	−11.5% (−62.4, 39.4)¶
Left-Sided Infective Endocarditis	1/9 (11%)	2/9 (22%)	−11.1% (−55.9, 33.6)¶

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin.

†95% Confidence Interval

‡97.5% Confidence Interval (adjusted for multiplicity)

§According to the modified Duke criteria[5]

¶99% Confidence Interval (adjusted for multiplicity)

Eighteen (18/120) patients in the daptomycin arm and 19/116 patients in the comparator arm died during the trial. These comprise 3/28 daptomycin-treated patients and 8/26 comparator-treated patients with endocarditis, as well as 15/92 daptomycin-treated patients and 11/90 comparator-treated patients with bacteremia. Among patients with persisting or relapsing *S. aureus* infections, 8/19 daptomycin-treated patients and 7/11 comparator-treated patients died.

Overall, there was no difference in time to clearance of *S. aureus* bacteremia between daptomycin and comparator. The median time to clearance in patients with MSSA was 4 days and in patients with MRSA was 8 days.

Failure of treatment due to persisting or relapsing *S. aureus* infections was assessed by the Adjudication Committee in 19/120 (16%) daptomycin-treated patients (12 with MRSA and 7 with MSSA) and 11/115 (10%) comparator-treated patients (9 with MRSA treated with vancomycin and 2 with MSSA treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin). Among all failures, isolates from 6 daptomycin-treated patients and 1 vancomycin-treated patient developed increasing MICs (reduced susceptibility) by central laboratory testing during or following therapy. Most patients who failed due to persisting or relapsing *S. aureus* infection had deep-seated infection and did not receive necessary surgical intervention *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *S. aureus* Bacteremia

The pediatric *S. aureus* bacteremia study was designed as a prospective multi-center, randomized, comparative trial to treat pediatric patients aged 1 to 17 years with bacteremia. Patients known to have endocarditis or pneumonia at baseline were excluded. Patients were enrolled in a stepwise approach into three age groups and given age-dependent doses of daptomycin once daily for up to 42 days. The different age groups and doses evaluated were as follows: Adolescents (12 to 17 years, n=14 patients) treated with daptomycin dosed at 7 mg/kg once daily, Children (7 to 11 years, n=19 patients) treated with daptomycin dosed at 9 mg/kg once daily and Children (2 to 6 years, n=22 patients) treated with daptomycin dosed at 12 mg/kg once daily. No patients 1 to <2 years of age were enrolled.

Patients were randomized 2:1 to receive daptomycin or a standard of care comparator, which included intravenous therapy with vancomycin, semi-synthetic penicillin, first generation cephalosporin or clindamycin. Patients could switch to oral therapy after clinical improvement was demonstrated (no minimum IV dosing was required).

The primary objective of this study was to assess the safety of daptomycin. The clinical outcome was determined by resolution or improvement of symptoms at test-of-cure (TOC) visit, 7 to 14 days after the last dose, which was assessed by the site level Blinded Evaluator.

Of the 82 subjects randomized in the study, 81 subjects were treated with daptomycin or comparator and included in the safety population, and 73 had a proven *S. aureus* bacteremia at Baseline. Of these, 51 subjects were randomized to the daptomycin group and 22 subjects were randomized to the comparator group. The mean duration of IV therapy was 12 days, with a range of 1 to 44 days. Forty-eight subjects switched to oral therapy, and the mean duration of oral therapy was 21 days. The clinical success rates determined at 7 to 14 days after last dose of therapy (IV and oral) (TOC visit) were 88% (45/51) for daptomycin and 77% (17/22) for comparator.

15 REFERENCES

1. Liu SL, Howard LC, Van Lier RBL, Markham JK: Teratology studies with daptomycin administered intravenously (iv) to rats and rabbits. Teratology 37(5):475, 1988.
2. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T: Use of daptomycin in a pregnant patient with Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Pharmacother 44(4):746-749, 2010.
3. Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pelvic inflammatory disease. Pharmacotherapy 2009;29(3):347–351.
4. Klibanov OM, Vickery S, Nortey C: Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. Ann Pharmacother 48(5):652-655, 2014.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30:633–638.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Daptomycin for Injection is a sterile, nonpyrogenic, preservative-free, pale yellow to light brown, lyophilized powder or cake, and is supplied as follows:

NDC	Daptomycin for Injection	Package Factor
71288-**017**-91	350 mg Single-Dose Vial	1 vial per carton

Storage Conditions

Must be refrigerated, store between 2° and 8°C (36° and 46°F); avoid excessive heat. Storage conditions for the reconstituted and diluted solutions are described in another section of the prescribing information *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Sterile, Nonpyrogenic, Preservative-free.
The container closure is not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Allergic Reactions

Advise patients that allergic reactions, including serious skin, kidney, lung, or other organ reactions, could occur and that these serious reactions require immediate treatment. Patients should report any previous allergic reactions to daptomycin *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4, 5.5)]*.

Muscle Pain or Weakness (Myopathy and Rhabdomyolysis, Peripheral Neuropathy)

Advise patients to report muscle pain or weakness, especially in the forearms and lower legs, as well as tingling or numbness *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.6)]*.

Cough, Breathlessness or Fever (Eosinophilic Pneumonia)

Advise patients to report any symptoms of cough, breathlessness, or fever *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

C. difficile-Associated Diarrhea (CDAD)

Advise patients that diarrhea is a common problem caused by antibacterials that usually ends when the antibacterial is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibacterials, including daptomycin, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever), even as late as 2 or more months after having received the last dose of the antibacterial. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Antibacterial Resistance

Patients should be counseled that antibacterial drugs, including daptomycin for injection, should be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When daptomycin for injection is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be administered exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by daptomycin for injection or other antibacterial drugs in the future.

Brands listed are the trademarks of their respective owners.

meitheal®
Mfd. for Meitheal Pharmaceuticals
8700 W Bryn Mawr Ave., Ste 600S
Chicago, IL 60631 (USA)
©2026 Meitheal Pharmaceuticals Inc.

Mfd. by Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 16 Xuefu Road
Nanjing High & New Technology Development Zone
Nanjing, China 210061

Revised: January 2026

8F7CB29-02