

46

ДАПТОЛІВ
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18449/01/01

2745

Від 27.11.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

**засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника**

Заявник: ЛІВЕЛС БІОФАРМА ПВТ. ЛТД



Даптолів - Даптоміцин для ін'єкцій 350 мг
Розмір вкладки: Д=100 х В=160 мм

Даптоміцин для ін'єкцій 350 мг

ДАПТОЛІВ

(Ліофілізат)

СКЛАД:

Кожен флакон містить:

Даптоміцин (Стерильний)

350 мг

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Порошок для ін'єкцій

МЕДИЧНІ ПОКАЗАННЯ:

Даптоміцин-це антибактеріальний засіб, який може зупинити ріст певних бактерій. Даптоміцин застосовують у дорослих, а також у дітей і підлітків (у віці від 1 до 17 років) для лікування інфекцій шкіри та підшкірних тканин. Він також використовується у дорослих для лікування інфекцій в тканинах, які вистилають внутрішню частину серця (включаючи серцеві клапани), викликаних бактерією під назвою Золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*), і для лікування інфекцій в крові, викликаних тією ж бактерією, коли вони пов'язані з інфекцією шкіри або серця. Залежно від типу інфекції (інфекції), які у вас є, ваш лікар може також призначити інші антибактеріальні препарати, поки ви отримуєте лікування Даптоміцином

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:

Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування, інші антибактеріальні препарати, код АТС: J01XX09

Механізм дії

Даптоміцин - це натуральний продукт класу циклічних ліпопептидів, що виявляє активність лише щодо грампозитивних бактерій.

Механізм дії полягає в зв'язуванні (в присутності іонів кальцію) з клітинними мембранами бактерій, як у фазі росту, так і в стаціонарній фазі викликаючи деполяризацію і приводячи до швидкого інгібування синтезу білка, ДНК і РНК. Це призводить до загибелі бактеріальних клітин з її незначним лізисом.

Фармакодинаміка

Грунтуючись на тваринних моделях інфекції, антимікробна активність даптоміцину, як видається, корелює з співвідношенням AUC/MIC (площа під кривою концентрація-час/мінімальна інгібуюча концентрація) для деяких патогенів, включаючи Золотистий стафілокок (*S. aureus*). Основний фармакокінетичний/фармакодинамічний параметр, найкращим чином пов'язаний з клінічним і мікробіологічним лікуванням, не був з'ясований в клінічних випробуваннях даптоміцину.

Фармакокінетичні властивості:

Фармакокінетика даптоміцину зазвичай лінійна і не залежить від часу в дозах від 4 до 12 мг/кг, що вводяться у вигляді разової добової дози шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії протягом 14 днів у здорових дорослих добровольців. Стійкі концентрації досягаються при третій добовій дозі.

Даптоміцин, що вводиться у вигляді 2-хвилинної внутрішньовенної ін'єкції, також виявляв пропорційну дозі фармакокінетику в схваленому лікувальному діапазоні доз від 4 до 6 мг/кг. Порівняльний вплив (AUC і C_{max}) було продемонстровано у здорових дорослих пацієнтів після введення даптоміцину у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії або 2-хвилинної внутрішньовенної ін'єкції.

Дослідження на тваринах показали, що даптоміцин не всмоктується в значній мірі після перорального прийому. Розподіл

Об'єм розподілу даптоміцину в стаціонарному стані у здорових дорослих пацієнтів становив приблизно 0,1 л/кг і не залежав від дози. Дослідження розподілу тканин у щурів показали, що даптоміцин, мабуть, лише мінімально проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плацентарний бар'єр після одноразового і багаторазового введення. Даптоміцин оборотно зв'язується з білками плазми крові людини незалежно від концентрації. У здорових дорослих добровольців і дорослих пацієнтів, які отримували даптоміцин, зв'язування з білками становило в середньому близько 90%, включаючи пацієнтів з порушенням функції нирок.

Метаболізм

У дослідженнях in vitro даптоміцин не метаболізувався мікросомами печінки людини.

У 5 здорових дорослих людей після інфузії радіомаркованого 14C-даптоміцину загальна радіоактивність плазми була аналогічна концентрації, яка визначається мікробіологічним аналізом. Неактивні метаболіти були виявлені в сечі, що визначалося різницею між загальними радіоактивними концентраціями і мікробіологічно активними концентраціями. В окремому дослідженні метаболітів у плазмі крові на 1-й день після введення даптоміцину у дозі 6 мг/кг дорослим пацієнтам не спостерігалось. У сечі були виявлені незначні кількості трьох окислювальних метаболітів і одного невідомого з'єднання.

Виведення

Даптоміцин виводиться переважно нирками. У дослідженні балансу маси 5 здорових дорослих пацієнтів, що застосовували радіомаркований даптоміцин, приблизно 78% введеної дози було виділено з сечі на основі загальної радіоактивності (приблизно 52% дози на основі мікробіологічно активних концентрацій), і 5% введеної дози було виділено з калу (зібраного протягом 9 днів) на основі загальної радіоактивності.

Особлива група населення:

Ниркова недостатність

Після одноразового внутрішньовенного введення даптоміцину в дозі 4 мг/кг або 6 мг/кг протягом 30 хвилин



Даптолів - Даптоміцин для ін'єкцій 350 мг **Розмір вкладки: D=100 x B=160 мм**

дорослим пацієнтам з різним ступенем порушення функції нирок загальний кліренс даптоміцину (CL) знижувався, а системна експозиція (AUC) збільшувалася в міру зниження функції нирок. Виходячи із даних фармакокінетики та моделювання, показник AUC даптоміцину протягом першої доби після введення дози 6 мг/кг дорослим пацієнтам, які перебували на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, був в 2 рази вище, ніж у дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, які отримували ту ж дозу. На другий день після введення дози 6 мг/кг дорослим пацієнтам, які перебували на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, показник AUC даптоміцину був приблизно в 1,3 рази вищою, ніж після другої дози 6 мг/кг у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Виходячи з цього, рекомендується, щоб пацієнти, які перебували на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, отримували даптоміцин один раз в 48 годин в дозі, рекомендованій для даного типу інфекції, що підлягає лікуванню.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика даптоміцину не змінюється у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (клас В за шкалою печінкової недостатності Чайлда-П'ю) порівняно зі здоровими добровольцями, подібними за статтю, віком і вагою після одноразового прийому дози 4 мг/кг. При призначенні даптоміцину пацієнтам з помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних речовин

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

Дорослі пацієнти

Відповідний об'єм відновленого даптоміцину (концентрація 50 мг/мл) дорослим пацієнтам вводять внутрішньовенно або шляхом ін'єкції протягом двох (2) хвилин, або шляхом внутрішньовенної інфузії протягом тридцяти (30) хвилин.

Дозування дорослим пацієнтам з ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

Даптоміцин для ін'єкцій дорослим пацієнтам вводять внутрішньовенно у 0,9 % розчині хлориду натрію один раз на 24 години протягом 7-14 днів.

Дозування дорослим пацієнтам з інфекціями кровотоку Staphylococcus Aureus (бактеріємією), у тому числі з правобічним інфекційним ендокардитом, спричиненим чутливими до Метициліну та Метицилінрезистентними ізолятами

Вводять даптоміцин для ін'єкцій 6 мг/кг дорослим пацієнтам внутрішньовенно у вигляді ін'єкції з 0,9 % розчином хлориду натрію один раз на 24 години протягом 2-6 тижнів. Дані щодо безпеки застосування даптоміцину протягом більш ніж 28 днів лікування обмежені. У 3 фазі дослідження було в цілому 14 дорослих пацієнтів, які отримували лікування даптоміцином протягом більше 28 днів.

Дозування у пацієнтів з порушенням функції нирок

Дорослі пацієнти

Таблиця 2: Рекомендоване дозування даптоміцину для ін'єкцій дорослим пацієнтам

Кліренс креатиніну (CLCR)	Режим дозування у дорослих	
	Ускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини	Інфекції кровотоку S. aureus
Більше або дорівнює 30 мл/хв	4 мг/кг один раз в 24 години	6 мг/кг один раз в 24 години
Менше 30 мл/хв, включаючи гемодіаліз і ХАПД	4 мг/кг один раз на 48 годин*	6 мг/кг один раз на 48 годин*

* Даптоміцин для ін'єкцій рекомендується вводити після завершення гемодіалізу в дні гемодіалізу.

Приготування і введення Даптоміцину для ін'єкцій

Відновлення Даптоміцину для ін'єкції у флаконі

Вміст флакона Даптоміцину для ін'єкцій слід відновити в асептичних умовах, до 50 мг на мл наступним чином: Щоб звести до мінімуму спінування, уникайте сильного перемішування або струшування флакона під час або після відновлення.

Зніміть поліпропіленовий ковпачок з флакона даптоміцину для ін'єкцій, щоб відкрити центральну частину гумової пробки.

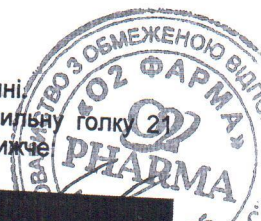
Протріть верхню частину гумової пробки тампоном, змоченим спиртом або іншим антисептичним розчином та дайте висохнути. Після очищення не торкайтеся гумової пробки і не дозволяйте їй торкатися будь-якої іншої поверхні.

Повільно перенесіть 7 мл розчину хлориду натрію 0,9% для ін'єкцій через центр гумової пробки у флакон з даптоміцином для ін'єкцій, направляючи голку до стінки флакона. Рекомендується використовувати скошену стерильну голку діаметром 21 калібр або менше або безголковий пристрій, направляючи голку в бік стінки флакона. Переконайтеся, що весь порошок для ін'єкцій даптоміцин змочений, обережно обертаючи флакон. 1. Дайте відстоятися протягом 10 хвилин.

2. Обережно обертайте або перевертайте вміст флакона протягом декількох хвилин, у міру необхідності, щоб отримати повністю відновлений розчин.

Спосіб застосування

Парентеральні лікарські засоби слід перевіряти візуально на наявність твердих частинок при введенні. Повільно наберіть відновлений розчин (50 мг даптоміцину/мл) з флакона, використовуючи стерильну голку 21 калібру або меншого діаметра. Введіть у вигляді внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, як описано нижче.



Даптолів - Даптоміцин для ін'єкцій 350 мг

Розмір вкладки: Д=100 x В=160 мм

Дорослі пацієнти

Внутрішньовенна ін'єкція протягом 2 хвилин

Для внутрішньовенної (внутрішньовенної) ін'єкції протягом 2 хвилин тільки дорослим пацієнтам: ввести відповідний обсяг відновленого даптоміцину для ін'єкції (концентрація 50 мг/мл).

Внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин

Для внутрішньовенної (в/в) інфузії протягом 30 хвилин дорослим пацієнтам: відповідний об'єм відновленого даптоміцину для ін'єкцій (концентрація 50 мг/мл) слід додатково розбавити в асептичних умовах у 50 мл крапельниці для внутрішньовенної інфузії, що містить 0,9% ін'єкції хлориду натрію.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ:

Перед застосуванням даптоміцину порадьтеся з лікарем або медсестрою.

Якщо у вас є або раніше були проблеми з нирками. Вашому лікарю може знадобитися змінити дозу Даптоміцину. - Іноді у пацієнтів, які отримують даптоміцин, може з'явитися слабкість або біль у або м'язах. Якщо це станеться зверніться до Вашого лікаря.

Ваш лікар обов'язково зробить вам аналіз крові і порадить, чи продовжувати прийом Даптоміцину. Симптоми зазвичай проходять протягом декількох днів після припинення прийому Даптоміцину.

- Якщо у вас надлишкова вага. Існує ймовірність того, що рівень Даптоміцину у вашій крові може бути вище, ніж у людей з середньою вагою, і вам може знадобитися ретельний контроль у разі появи побічних ефектів.

Якщо щось з цього стосується вас, повідомте про це своєму лікарю або медсестрі до того, як вам дадуть Даптоміцин.

Якщо у вас розвиваються будь-які з наступних симптомів, негайно повідомте про це свого лікаря:

- Серйозні, гострі алергічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які отримували майже всі антибактеріальні препарати, включаючи Даптоміцин.

Негайно повідомте лікаря або медсестру, якщо ви відчуваєте симптоми, що вказують на алергічну реакцію, такі як свистяче дихання, утруднене дихання, набряк обличчя, шиї і горла, висип і кропив'янка, лихоманка.

Будь-яке незвичайне поколювання або оніміння рук або ніг, втрата чутливості або утруднення рухів. Якщо це станеться, повідомте свого лікаря, який вирішить, чи слід вам продовжувати лікування.

Діарея, особливо якщо ви помітили кров або слиз, або якщо діарея посилюється або стає постійною.

Лихоманка, що виникла або посилюється, кашель або утруднене дихання. Це можуть бути ознаки рідкісного, але серйозного захворювання легенів - еозинофільної пневмонії. Ваш лікар перевірить стан ваших легенів і вирішить, чи слід вам продовжувати лікування Даптоміцином.

Даптоміцин може впливати на дані лабораторних досліджень, які вимірюють, наскільки добре згортається ваша кров. Результати можуть свідчити про погане згортання крові, коли насправді ніяких проблем немає. Тому дуже важливо, щоб ваш лікар взяв до уваги, що Ви приймаєте Даптоміцин. Будь ласка, повідомте свого лікаря, що ви перебуваєте на лікуванні Даптоміцином.

Ваш лікар проведе аналізи крові, щоб контролювати стан ваших м'язів як до початку лікування, так і під час лікування Даптоміцином.

Застосування в літньому віці: людям старше 65 років можна застосовувати ту ж дозу, що і іншим дорослим, за умови, що їх нирки працюють добре.

Взаємодія Даптоміцину з іншими ліками

Повідомте свого лікаря або медсестру, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші ліки.

Особливо важливо, щоб ви згадали про:

Ліки, що називаються статинами або фібратами (для зниження рівня холестерину) або циклоспорином. Ціком

можливо, що ризик побічних ефектів, що впливають на м'язи, може бути вище, якщо будь-які з цих ліків приймаються під час лікування Даптоміцином. Ваш лікар може вирішити не призначати Вам Даптоміцин або припинити прийом інших ліків на деякий час.

Знеболюючі препарати, що називаються нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) або інгібіторами ЦОГ-2 (наприклад, целекоксіб). Вони можуть впливати на дію Даптоміцину в нирках.

Пероральні антикоагулянти (наприклад, Варфарин), які є ліками, що перешкоджають згортанню крові.

ФЕРТИЛЬНІСТЬ, ВАГІТНІСТЬ І ЛАКТАЦІЯ:

Вагітність

Клінічних даних щодо впливу даптоміцину на перебіг вагітності немає. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, перебіг пологів або післяпологовий розвиток.

Даптоміцин не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Годування груддю

У ході одного дослідження на людях Даптоміцин внутрішньовенно вводили щодня протягом 28 днів жінці, яка годує груддю в дозі 500 мг/добу, а зразки грудного молока пацієнтки збирали протягом 24 годин на 27-й день. Найвища виміряна концентрація даптоміцину в грудному молоці склала 0,045 мкг/мл, що є низькою концентрацією. Таким чином, поки не отримано більшої кількості даних, грудне вигодовування слід припинити у разі застосування Даптоміцину жінкам, які годують груддю. Фертильність

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

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Найбільш серйозні побічні реакції описані нижче:

Дуже рідкісні серйозні побічні реакції (можуть виникати у 1 з 10 000 чоловік)



Даптолів - Даптоміцин для ін'єкцій 350 мг
Розмір вкладки: D=100 x B=160 мм

Повідомлялося про реакцію гіперчутливості (серйозна алергічна реакція, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS)), у деяких випадках під час прийому Даптоміцину. Ця серйозна алергічна реакція вимагає негайної медичної допомоги. Якщо ви відчуваєте будь-які з наступних симптомів, негайно повідомте про це свого лікаря або медсестру:

- Біль або здавлення у грудях,
- Висип з пухирями, іноді вражає рот і статеві органи,
- Набряк навколо горла,
- Швидкий або слабкий пульс,
- Дихання зі свистом,
- Лихоманка,
- Тремтіння або тремор,
- Припливи,
- Запаморочення,
- Непритомність,
- Металевий присмак.

Якщо ви відчуваєте незрозумілий м'язовий біль, болючість або слабкість, негайно повідомте про це лікаря. У дуже рідкісних випадках проблеми з м'язами можуть бути серйозними, включаючи руйнування м'язової тканини, яке може привести до пошкодження нирок.

Серйозні побічні реакції з невідомою частотою

Рідкісне, але потенційно серйозне захворювання легенів - еозинофільна пневмонія була зареєстрована у пацієнтів, які отримували Даптоміцин, в основному після більш ніж 2 тижнів лікування. Симптоми можуть включати утруднене дихання, кашель, що виник або посилюється, лихоманку, що виникла або посилюється. Якщо ви відчуваєте ці симптоми, негайно повідомте про це свого лікаря або медсестру.

Часті побічні реакції (можуть виникнути у 1 з 10 осіб)

- Грибкові інфекції, такі як молочниця,
- Інфекція сечовивідних шляхів,
- Зниження кількості еритроцитів (анемія),
- Запаморочення, занепокоєння, труднощі зі сном,
- Головний біль,
- Лихоманка, слабкість (астенія),
- Високий або низький кров'яний тиск,
- Запор, болі в животі,
- Діарея, відчуття нудоти (нудота) або нудота (блювота),
- Метеоризм,
- Здуття та відчуття розтягнення живота
- Шкірний висип або свербіж,
- Біль, свербіж або почервоніння в місці інфузії,
- Біль в руках або ногах,
- Аналіз крові показує більш високий рівень печінкових ферментів або креатинфосфокінази (КФК).

Нечасті побічні реакції (можуть виникнути у 1 з 100 осіб)

- Порухення кровообігу (наприклад, підвищена кількість тромбоцитів у крові, які можуть посилювати тенденцію до згортання крові, або більш високі рівні певних типів білих кров'яних тілець),
- Зниження апетиту,
- Поколювання або оніміння рук або ніг, порушення смаку,
- Тремтіння,
- Зміни серцевого ритму, припливи крові,
- Нетравлення шлунка (диспепсія), запалення язика,
- Сверблячий висип на шкірі,
- Біль або слабкість у м'язах, запалення м'язів (міозит), біль у суглобах,
- Проблеми з нирками,
- Запалення і подразнення піхви,
- Загальний біль або слабкість, втома (стомлюваність),
- Аналіз крові показує підвищений рівень цукру в крові, сироваткового креатиніну, міоглобіну або лактатдегідрогенази (ЛДГ), тривалий час згортання крові або дисбаланс солей.

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникнути у 1 з 1000 осіб)

- Пожовтіння шкіри і очей,
- Подовжений протромбіновий час.

УПАКОВКА: порошок для ін'єкцій упакований в картонну коробку, що містить 1 флакон.
УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ: Зберігати в холодильнику (2°C до 8°C).
ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Виробник: ШРІ АНАНД ЛАЙФ САЙНС ЛТД

Адреса: Плот No. 63 A&B, Хонага Індаст. Аріа, Хонага, Беллагаві - 591113, (ІНДІЯ).

Вироблено для: Лівелс Біофарма Пвт. Лтд.

77, Ратна Джоті Інд Істейт, Ірла Гаотан роуд, Ірла Віле-Парле (Захід), Мумбай - 400056, Махараштра, Індія.

www.livealthbiopharma.com

Логотип: Лівелс Біофарма Пвт. Лтд.

77, Ратна Джоті Інд Істейт, Ірла Гаотан роуд, Ірла Віле-Парле (Захід), Мумбай - 400056, Махараштра, Індія.



36

ДАПТОЛІВ
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ _____

від _____

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ЛІВЕЛС БІОФАРМА ПВТ. ЛТД



Н.І. Ебейд

Daptoliv - Daptomycin for Injection 350 mg

Insert Size: L=100 x H=160 mm

Daptomycin for Injection 350 mg

DAPTOLIV

(Lyophilized)

COMPOSITION:

Each Vial contains:
Daptomycin (Sterile) 350 mg

PHARMACEUTICAL FORM: Powder for Injection

THERAPEUTIC INDICATIONS:

Daptomycin is an antibacterial that can stop the growth of certain bacteria. Daptomycin is used in adults and in children and adolescents (age from 1 to 17 years) to treat infections of the skin and the tissues below the skin. It is also used in adults to treat infections in the tissues that line the inside of the heart (including heart valves) which are caused by a bacterium called *Staphylococcus aureus* and to treat infections in the blood caused by the same bacterium when associated with skin or heart infection.

Depending on the type of infection(s) that you have, your doctor may also prescribe other antibacterials while you are receiving treatment with Daptomycin.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:

Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, Other antibacterials, ATC code: J01XX09
Mechanism of action

Daptomycin is a cyclic lipopeptide natural product that is active against Gram-positive bacteria only.

The mechanism of action involves binding (in the presence of calcium ions) to bacterial membranes of both growing and stationary phase cells causing depolarisation and leading to a rapid inhibition of protein, DNA, and RNA synthesis. This results in bacterial cell death with negligible cell lysis.

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.

Pharmacokinetics Properties:

Daptomycin pharmacokinetics are generally linear and time-independent at doses of 4 to 12 mg/kg administered as a single daily dose by 30-minute intravenous infusion for up to 14 days in healthy adult volunteers. Steady-state concentrations are achieved by the third daily dose.

Daptomycin administered as a 2-minute intravenous injection also exhibited dose proportional pharmacokinetics in the approved therapeutic dose range of 4 to 6 mg/kg. Comparable exposure (AUC and C_{max}) was demonstrated in healthy adult subjects following administration of daptomycin as a 30-minute intravenous infusion or as a 2-minute intravenous injection.

Animal studies showed that daptomycin is not absorbed to any significant extent after oral administration.

Distribution

The volume of distribution at steady state of daptomycin in healthy adult subjects was approximately 0.1 l/kg and was independent of dose. Tissue distribution studies in rats showed that daptomycin appears to only minimally penetrate the blood-brain barrier and the placental barrier following single and multiple doses.

Daptomycin is reversibly bound to human plasma proteins in a concentration independent manner. In healthy adult volunteers and adult patients treated with daptomycin, protein binding averaged about 90% including subjects with renal impairment.

Metabolism

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

In 5 healthy adults after infusion of radiolabeled ¹⁴C-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.

Elimination

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.

Special Population:

Renal impairment

Following administration of a single 4 mg/kg or 6 mg/kg intravenous dose of daptomycin over a 30-minute period to adult subjects with various degrees of renal impairment, total daptomycin clearance (CL) decreased and systemic exposure (AUC) increased as renal function decreased.

Based on pharmacokinetic data and modelling, the daptomycin AUC during the first day after administration of a 6 mg/kg dose to adult patients on HD or CAPD was 2-fold higher than that observed in adult patients with normal renal function who received the same dose. On the second day after administration of a 6 mg/kg dose to HD and CAPD adult patients the daptomycin AUC was approximately 1.3-fold higher than that observed after a second 6 mg/kg dose in patients with normal renal function. On this basis, it is recommended that patients on HD or CAPD receive daptomycin once every 48 hours at the dose recommended for the type of infection being treated.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of daptomycin is not altered in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification of hepatic impairment) compared with healthy volunteers matched for gender, age and weight following a single 4 mg/kg dose. No dosage adjustment is necessary when administering daptomycin in patients with moderate hepatic impairment.

CONTRAINDICATION:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Adults

Administer the appropriate volume of the reconstituted daptomycin (concentration of 50 mg/mL) to adult patients intravenously either by injection over a two (2) minute period or by intravenous infusion over a thirty (30) minute period

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.

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 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.

Dosage in Patients with Renal Impairment

Adult Patients

Table 2: Recommended Dosage of Daptomycin for Injection in Adult Patients

Creatinine Clearance (CLCR)	Dosage Regimen in Adults	
	cSSSI	<i>S. aureus</i> 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.

Preparation and Administration of Daptomycin for Injection

Reconstitution of Daptomycin for Injection Vial

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.

22/10/20

Product Name	: Daptoliv	Colour Scheme	Prepared By: Signature / Date	Plant / Client
Material / Pack	: Insert		Name:	
Design Style	:	● C	Shivshankar (04/Dec/2018)	
Dimensions (mm)	: L=100xH=160	● M	Approved By: Signature / Date	
Artwork Code	: LB25/INS/E/420	● Y	DRA Approval:	
Coating / Lamination	:	● K	Sumaiyya J. Inamdar	
Final Date	:	PANTONE:	QA Approval:	
Remarks	:	PANTONE:		



Daptoliv - Daptomycin for Injection 350 mg

Insert Size: L=100 x H=160 mm

Administration Instructions

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Slowly remove reconstituted liquid (50 mg daptomycin/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/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/mL) should be further diluted, using aseptic technique, into a 50 mL IV infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

Talk to your doctor or nurse before you are given Daptomycin.

- If you have, or have previously had kidney problems. Your doctor may need to change the dose of Daptomycin.
- Occasionally, patients receiving Daptomycin may develop tender or aching muscles or muscle weakness. If this happens tell your doctor.

Your doctor will make sure you have a blood test and will advise whether or not to continue with Daptomycin. The symptoms generally go away within a few days of stopping Daptomycin.

- If you are very overweight. There is a possibility that your blood levels of Daptomycin could be higher than those found in persons of average weight and you may need careful monitoring in case of side effects.

If any of these applies to you, tell your doctor or nurse before you are given Daptomycin.

Tell your doctor straight away if you develop any of the following symptoms:

- Serious, acute allergic reactions have been observed in patients treated with nearly all antibacterial agents, including Daptomycin.

Tell a doctor or a nurse straight away if you experience symptoms suggestive of allergic reaction, such as wheezing, difficulty breathing, swelling of the face, neck and throat, rashes and hives, fever.

- Any unusual tingling or numbness of the hands or feet, loss of feeling or difficulties with movements. If this happens, tell your doctor who will decide whether you should continue the treatment.

Diarrhoea, especially if you notice blood or mucus, or if diarrhoea becomes severe or persistent.

New or worsening fever, cough or difficulty breathing. These may be signs of a rare but serious lung disorder called eosinophilic pneumonia. Your doctor will check the condition of your lungs and decide whether or not you should continue Daptomycin treatment.

Daptomycin may interfere with laboratory tests that measure how well your blood is clotting. The results can suggest poor blood clotting when, in fact, there is no problem. Therefore it is important that your doctor takes into account that you are receiving Daptomycin. Please inform your doctor that you are on treatment with Daptomycin.

Your doctor will perform blood tests to monitor the health of your muscles both before you start treatment and frequently during treatment with Daptomycin.

Use in elderly: People over the age of 65 can be given the same dose as other adults, provided their kidneys are working well.

Other medicines and Daptomycin

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

It is particularly important that you mention the following:

- Medicines called statins or fibrates (to lower cholesterol) or ciclosporin. It is possible that the risk of side effects affecting the muscles may be higher when any of these medicines is taken during treatment with Daptomycin. Your doctor may decide not to give you Daptomycin or to stop the other medicine for a while.
- Pain killing medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or COX-2 inhibitors (e.g. celecoxib). These could interfere with the effects of Daptomycin in the kidney.
- Oral anti-coagulants (e.g. warfarin), which are medicines that prevent blood from clotting.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy

No clinical data on pregnancies are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development.

Daptomycin should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

In a single human case study, daptomycin was intravenously administered daily for 28 days to a nursing mother at a dose of 500 mg/day, and samples of the patient's breast milk were collected over a 24-hour period on day 27. The highest measured concentration of daptomycin in the breast milk was 0.045 mcg/mL, which is a low concentration. Therefore, until more experience is gained, breastfeeding should be discontinued when Daptomycin is administered to nursing women.

Fertility

No clinical data on fertility are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with

respect to fertility.

SIDE EFFECTS:

The most serious side effects are described below:

Very rare serious side effects (may affect up to 1 in 10,000 people)

A hypersensitivity reaction (serious allergic reaction including anaphylaxis, angioedema, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has been reported, in some cases during administration of Daptomycin. This serious allergic reaction needs immediate medical attention. Tell your doctor or nurse straight away if you experience any of the following symptoms:

- Chest pain or tightness,
 - Rash with blistering, sometimes affecting the mouth and genitals, - Swelling around throat, - Rapid or weak pulse,
 - Wheezing, - Fever, - Shivering or trembling, - Hot flushes, - Dizziness, - Fainting, - Metallic taste.
- Tell your doctor straight away if you experience unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. In very rare cases, muscle problems can be serious, including muscle breakdown, which can result in kidney damage.

Serious side effects with frequency not known

A rare but potentially serious lung disorder called eosinophilic pneumonia has been reported in patients given Daptomycin, mostly after more than 2 weeks of treatment. The symptoms can include difficulty breathing, new or worsening cough, or new or worsening fever. If you experience these symptoms, tell your doctor or nurse straight away.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Fungal infections such as thrush, - Urinary tract infection,
 - Decreased number of red blood cells (anaemia), - Dizziness, anxiety, difficulty in sleeping,
 - Headache, - Fever, weakness (asthenia), - High or low blood pressure, - Constipation, abdominal pain,
 - Diarrhoea, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting), - Flatulence, - Abdominal swelling or bloating,
 - Skin rash or itching, - Pain, itchiness or redness at the site of infusion, - Pain in arms or legs,
 - Blood testing showing higher levels of liver enzymes or creatine phosphokinase (CPK).
- Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Blood disorders (e.g. increased number of small blood particles called platelets, which may increase the tendency for blood clotting, or higher levels of certain types of white blood cells), - Decreased appetite,
 - Tingling or numbness of the hands or feet, taste disturbance, - Trembling,
 - Changes in heart rhythm, flushes, - Indigestion (dyspepsia), inflammation of the tongue,
 - Itchy rash of skin, - Muscle pain or weakness, inflammation of the muscles (myositis), joint pain,
 - Kidney problems, - Inflammation and irritation of the vagina,
 - General pain or weakness, tiredness (fatigue),
 - Blood test showing increased levels of blood sugar, serum creatinine, myoglobin, or lactate dehydrogenase (LDH), prolonged blood clotting time or imbalance of salts.
- Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Yellowing of the skin and eyes, - Prothrombin time prolonged.

PACKING: Powder for Injection is packed in carton containing 1 vial.

STORAGE: Store in a refrigerator (2°C and 8°C).

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Manufactured by:

SHREE ANAND LIFE SCIENCES LTD.

Plot No. 63 A&B, Honaga Indst. Area, Honaga, Belagavi - 591113. (INDIA).

Livealth

BioPharma Pvt. Ltd.

Manufactured for:

Livealth BioPharma Pvt. Ltd.

77, Ratna Jyoti Ind Estate, Irla Gaothan road, Irla Vile Parle (West), Mumbai - 400056. Maharashtra, INDIA.
www.livealthbiopharma.com

LEB2015E/40

22/10/20

Product Name	Daptoliv	Colour Scheme	Prepared By: Signature / Date	Plant / Client
Material / Pack	Insert		Name:	Approval:
Design Style			Shivshankar (04/Dec/2018)	
Dimensions (mm)	L=100xH=160		Approved By: Signature / Date	
Artwork Code	LB25/INS/E/420		DRA Approval:	
Coating / Lamination			Sumaiyya J. Inamdar	
Final Date		PANTONE:	QA Approval:	
Remarks		PANTONE:		



Proof 1: 41589435

H I FRAKT