МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-004580/08-020615
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дорипрекс® (Doriprex®)

Регистрационный номер: ЛСР-004580/08

Торговое название: Дорипрекс®

Международное непатентованное название: дорипенем

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав препарата на один флакон

Активное вещество:

дорипенема моногидрат - 521,4 мг (эквивалентно дорипенему - 500 мг).

Описание

Кристаллический порошок от белого или почти белого до слегка желтоватого цвета.

Восстановленный раствор: при прибавлении препарата к 10 мл воды для инъекций образуется однородная суспензия белого или почти белого цвета, свободно проходящая в шприц через иглу №0840.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик карбапенем

Код АТХ: J01DH04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дорипенем – синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, структурно близкий другим бета-лактамным антибиотикам.

Дорипенем обладает выраженной активностью *in vitro* в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом он в 2–4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Механизм действия

Дорипенем оказывает бактерицидное действие путем нарушения биосинтеза бактериальной клеточной стенки. Он инактивирует многие важные пенициллин-связывающие белки (ПСБ), и это ведет к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий и последующей гибели бактериальных клеток. Дорипенем обладает наибольшим аффинитетом в отношении ПСБ *Staphylococcus aureus*. В клетках *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* дорипенем прочно связывается с ПСБ, которые участвуют в поддержании формы бактериальной клетки.

Опыты *in vitro* показали, что дорипенем слабо угнетает действие других антибиотиков, и также его действие не угнетается другими антибиотиками.

Описаны аддитивная активность или слабый синергизм с амикацином и левофлоксацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а также с даптомицином, линезолидом, левофлоксацином и ванкомицином в отношении грамположительных бактерий.

Механизмы резистентности

Механизмы резистентности бактерий к дорипенему включают его инактивацию ферментами, гидролизующими карбапенемы, а также мутантными или приобретенными ПСБ, снижение проницаемости наружной мембраны и активный выход дорипенема из бактериальных клеток. Дорипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспориназы, которые вырабатываются грамположительными и грамотрицательными бактериями; исключение составляют относительно редкие бета-лактамазы, способные гидролизовать дорипенем.

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может варьировать в разных географических регионах и в разное время, и поэтому очень полезна информация о структуре местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обращаться за советом к микробиологам, если структура местной резистентности такова, что применение конкретного препарата, по крайней мере при некоторых типах инфекции, вызывает сомнения.

<u>К дорипенему чувствительны</u>:

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus haemolyticus* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Streptococcus agalactiae* (включая

штаммы, резистентные к макролидам), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus, Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину или цефтриаксону), *Streptococcus pyogenes; Streptococcus viridans* (включая штаммы, умеренно чувствительные и резистентные к пенициллину).

Грамотрицательные аэробы: *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii* (включая штаммы, нечувствительные к цефтазидиму), *Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae* (включая штаммы, нечувствительные к цефтазидиму), *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, или резистентные к ампициллину штаммы, которые не вырабатывают бета-лактамазы), *Escherichia coli* (включая штаммы, резистентные к левофлоксацину и штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра), *Klebsiella pneumoniae** (включая штаммы, продуцирующие ESBL), Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, *Proteus mirabilis* (включая штаммы, продуцирующие ESBL), *Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa** (включая штаммы, резистентные к цефтазидиму), Salmonella spp., *Serratia marcescens* (включая штаммы, нечувствительные к цефтазидиму), виды рода *Shigella.*

Анаэробы: *Bacteroides fragilis, Bacteroides caccae, Bacteroides ovatus, Bacteroides uniformis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bilophila wadsworthia,* виды рода *Clostridium, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros,* виды рода *Porphyromonas,* виды рода *Prevotella, Sutterella wadsworthenis.*

Резистентные микроорганизмы

Грамположительные аэробы: Стафилококки, резистентные к метициллину; *Enterococcus faecium.*

Грамотрицательные аэробы: *Stenotrophomonas maltophilia, Legionella spp.*

*Виды, в отношении которых дорипенем был активен в клинических исследованиях.

Приобретенную резистентность могут иметь:	*Burkholderia cepacia, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp., Pseudomonas aureginosa*

Фармакокинетика

Концентрации дорипенема в плазме: средние концентрации в плазме (мг/л) дорипенема после одной 1-часовой и 4-часовой внутривенной инфузии 500 мг и одной 4-часовой инфузии 1 г показаны ниже в таблице.

Средние концентрации дорипенема в плазме после введения одной дозы

Доза и длительность инфузии	Время от начала инфузии (ч)								
	Средняя концентрация в плазме (мг/л)								
	0,5	1	2	3	4	6	7	8	9
500 мг в течение 1ч	20,2	20,9	6,13	2,69	1,41	0,45	--	0,13	--
500 мг в течение 4 ч	4,01	5,70	7,26	8,12	8,53	1,43	0,78	--	0,28
1 г в течение 4 ч	7,80	11,6	15,1	16,9	18,3	2,98	1,66	--	0,55

Фармакокинетика дорипенема (C_{max} – максимальная концентрация в плазме и AUC – площадь под кривой «концентрация-время») является линейной в дозовом диапазоне 500 мг–1 г при внутривенной инфузии в течение 1 или 4 ч. У пациентов с нормальной функцией почек не обнаружено признаков кумуляции дорипенема после многократных внутривенных инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 ч на протяжении 7–10 дней.

Фармакокинетика дорипенема носит линейный характер в диапазоне доз 500 мг – 2 г при введении в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч и 500 мг – 1 г при внутривенной инфузии продолжительностью 4 ч.

Фармакокинетические характеристики дорипенема при однократном введении *[после 4-часовой инфузии]* у взрослых с кистозным фиброзом соответствуют аналогичным параметрам для взрослых без кистозного фиброза. Не проводилось надлежащих хорошо контролируемых исследований безопасности и эффективности дорипенема у пациентов с кистозным фиброзом.

Распределение: Средняя степень связывания дорипенема с белками плазмы составляла 8,1 % и не зависела от его концентрации в плазме крови. Объем распределения равен приблизительно 16,8 л, что близко к объему внеклеточной жидкости у человека (18,2 л). Дорипенем хорошо проникает в ряд тканей и биологических жидкостей, например в ткани матки, ретроперитонеальную жидкость, ткани предстательной железы, ткани желчного

пузыря и мочу, достигая там концентраций, превышающих МИК (минимальная ингибирующая концентрация).

Метаболизм: Биотрансформация дорипенема в микробиологически неактивный метаболит происходит преимущественно под действием дегидропептидазы-I. In vitro наблюдался метаболизм дорипенема под действием изоферментов системы CYP450 и других ферментов, как в присутствии, так и в отсутствии НАДФ.

Выведение: Дорипенем элиминируется в основном почками в неизмененном виде. У здоровых молодых взрослых средний конечный период полувыведения дорипенема из плазмы составляет около 1 ч, а клиренс из плазмы равен примерно 15,9 л/ч. Средний почечный клиренс составляет 10,3 л/ч. Величина этого показателя, наряду со значимым снижением элиминации дорипенема при его введении одновременно с пробеницидом свидетельствует о том, что дорипенем подвергается как клубочковой фильтрации, так и почечной секреции. У здоровых молодых взрослых, получивших одну дозу (500 мг) дорипенема, 71 % дозы обнаружен в моче в виде неизмененного дорипенема и 15 % – в виде метаболита с открытым кольцом соответственно. После введения молодым здоровым взрослым одной дозы (500 мг) радиоактивно меченного дорипенема в кале было обнаружено менее 1 % общей радиоактивности.

Пациенты с почечной недостаточностью: После введения одной дозы (500 мг) дорипенема пациентам с легкой (клиренс креатинина 51–79 мл/мин), средней (клиренс креатинина 31–50 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина ≤30 мл/мин) степенью почечной недостаточности AUC увеличилась соответственно в 1,6 раза, 2,8 раза и 5,1 раза по сравнению с AUC у здоровых людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин). Дозу дорипенема следует снижать у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности.

Пациенты с нарушениями функции печени: В настоящее время нет данных о фармакокинетике дорипенема у пациентов с нарушениями функции печени. Дорипенем практически не подвергается метаболизму в печени, и поэтому предполагается, что нарушение функции этого органа не должно влиять на его фармакокинетику.

Пожилые пациенты: По сравнению с молодыми взрослыми, у пожилых людей AUC дорипенема была увеличена на 49 %. Эти изменения объясняют главным образом возрастными изменениями клиренса креатинина. У пожилых пациентов с нормальной (для их возраста) функцией почек дозу дорипенема снижать не нужно.

Половые различия: У женщин AUC дорипенема была на 13 % больше, чем у мужчин. Мужчинам и женщинам рекомендуется вводить одинаковые дозы дорипенема.

Расовая принадлежность: При применении данного препарата среди разнообразных расовых групп не наблюдалось значительного расхождения в клиренсе дорипенема, поэтому корректировать дозу не рекомендуется.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами:

Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

Осложненные интраабдоминальные инфекции.

Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией.

Противопоказания

Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамным антибиотикам.

Детский возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о применении дорипенема у беременных женщин. Потенциальный риск для плода неизвестен. При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Ниже в таблице показан рекомендуемый способ применения и дозы препарата Дорипрекс®.

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (ч)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4 ч*	7–14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5–14 дней**
Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**§

* Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч.

Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (CrCl) ≥ 150 мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями (например, Pseudomonas spp. или Acinetobacter spp.) рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч.

Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 12 ч.

** Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакотерапевтической группы).

§ У пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

Обычная продолжительность лечения пациентов, страдающих нозокомиальной пневмонией, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), составляет от 7 до 14 дней, и должна зависеть от тяжести заболевания, локализации инфекции и клинического ответа пациента на лечение. По данным исследования III фазы не удалось

доказать, что 7-дневный курс терапии дорипенемом (1 г в виде 4-часовых инфузий каждые 8 ч) не уступает по своей эффективности 10-дневному курсу имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 ч) при лечении пациентов с пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких. На основании результатов данного исследования специалистам в области здравоохранения следует рассмотреть вопрос об установлении длительности лечения пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией более 7 дней.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина >50 мл/мин не требуется коррекции дозы. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от ≥30 до ≤50 мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от >10 до <30 мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч.

Для пациентов с рекомендуемой дозой 1000 мг каждые 8 ч, в виде 4-часовой инфузии, доза должна быть также скорректирована: при средней степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 8 ч, при тяжелой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч.

Пациенты, находящиеся на диализе

Рекомендации по дозированию препарата Дорипрекс® у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в таблице.

Длительная заместительная почечная терапия	Оцененный CrCl (мл/мин)	Доза	Частота введения	Время инфузии [а, б]	Достижение целевого показателя (минимальная ингибирующая концентрация, МИК)
Продолжительная вено-венозная гемофильтрация	< 30 мл/мин	250 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл
Продолжительная вено-венозная гемодиафильтрация	< 5 мл/мин	250 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл
Продолжительная вено-венозная гемодиафильтрация	5-30 мл/мин	500 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл

[а] У пациентов с острой почечной недостаточностью и находящихся на длительной заместительной почечной терапии рекомендуемое время инфузии составляет 4 ч, учитывая возможность повышения экстраренального клиренса карбапенемов у пациентов с острой почечной недостаточностью.

[б] У пациентов с хроническим нарушением функции почек и находящихся на длительной заместительной почечной терапии возможно проведение 1- или 4-часовой инфузии. Согласно данным ФК/ФД, инфузия в течение 4 ч может быть более предпочтительной для того, чтобы максимизировать процентное время в течение интервала дозирования, когда концентрация дорипенема в плазме превышает минимальную ингибирующую концентрацию (%T > МИК). Рекомендации по дозированию при МИК >1 мг/мл не были установлены для длительной почечной заместительной терапии из-за возможного накопления дорипенема и метаболита дорипенем-М-1. Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности для пациентов, находящихся на длительной почечной заместительной терапии, из-за ограниченных клинических данных и возможного повышения системной экспозиции дорипенем-М-1 метаболита. В настоящее время нет достаточной информации для формулирования рекомендаций для пациентов, находящихся на других видах диализа.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У таких пациентов не требуется коррекции дозы.

Инструкции по приготовлению раствора и обращению с ним

Приготовление дозы 500 мг раствора для инфузий:

- Порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида.
- Визуально проверяют суспензию на наличие в ней видимых посторонних частиц (данная готовая суспензия не используется для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

Приготовление дозы 250 мг раствора для инфузий для пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности:

- Порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида.
- Визуально проверяют суспензию на наличие в ней видимых посторонних частиц (данная готовая суспензия не используется для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Отбирают 55 мл раствора из инфузионного пакета и выбрасывают (в оставшемся объеме раствора содержится 250 мг дорипенема).

Условия хранения готового раствора: После добавления к порошку дорипенема стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида суспензию можно хранить во флаконе в течение 1 ч перед ее разведением инфузионным раствором.

Ниже в таблице указаны сроки хранения дорипенема после разведения 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы в условиях их хранения при комнатной температуре или в холодильнике.

Хранение инфузионных растворов, приготовленных на 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы:

Разбавитель	Время стабильности (ч)	
	Комнатная температура	2-8 °С (холодильник)
0,9 % раствор натрия хлорида	12	72*
5 % раствор декстрозы**	4	24*

* После извлечения из холодильника инфузионный раствор должен быть введен пациенту в течение разрешенного времени хранения при комнатной температуре. При этом суммарное время хранения раствора в холодильнике, время согревания раствора до комнатной температуры и время введения раствора пациенту не должно превышать в общей сложности допустимого времени хранения в холодильнике.

** 5 % раствор декстрозы не должен использоваться для введения инфузий длительностью более 1 ч.

Для сохранения микробиологической чистоты приготовленного раствора его следует использовать немедленно. В случае необходимости хранения раствора ответственность за сохранение микробиологической чистоты лежит на лице, готовящем или хранящем раствор.

Инфузия

Инфузионные растворы препарата Дорипрекс® варьируют от прозрачного и бесцветного до прозрачного и слегка желтоватого раствора. Возможные различия в цветности раствора не влияют на качество продукта.

Инфузионный раствор перед введением визуально проверяют на отсутствие механических включений, и при обнаружении последних, отбраковывают.

Неиспользованный раствор дорипенема и другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными правилами.

Побочное действие

Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом:

очень частые ≥1/10;

частые ≥1/100 – <1/10;

нечастые ≥1/1000 – <1/100;

редкие ≥1/10 000 – <1/1000;

очень редкие ≥1/100 000 – <1/10 000.

Были отмечены следующие нежелательные эффекты:

Со стороны нервной системы:

очень частые: головная боль

частота неизвестна*: судороги

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

частые: флебит

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

частые: тошнота, диарея;

нечастые: псевдомембранозный колит;

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

частые: зуд, сыпь

Аллергические реакции:

нечастые: реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции)

Со стороны гепатобилиарной системы:

частые: повышение активности печеночных ферментов

Прочие:

частые: кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз.

В период пострегистрационного применения дорипенема наблюдались следующие нежелательные эффекты:

Со стороны кровеносной и лимфатической системы:

нечастые: нейтропения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции:

очень редкие: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса- Джонсона.

* Об этих реакциях врачи сообщали добровольно, не указывая при этом число пациентов, получавших дорипенем, и поэтому невозможно установить их относительную частоту.

Передозировка

Наблюдались случаи появления папуло-эритематозной сыпи при введении дорипенема внутривенно капельно в дозе 2 г каждые 8 ч в течение 10 – 14 дней. Папуло-эритематозная сыпь проходила в течение 10 дней после прекращения применения дорипенема.

В случае передозировки следует прекратить введение дорипенема и проводить поддерживающую терапию до его полного выведения из организма почками. Лечение передозировки состоит в проведении общей поддерживающей симптоматической терапии, включающей мониторинг основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Дорипенем удаляется из организма с помощью гемодиализа или длительной заместительной почечной терапии, однако в настоящее время нет достаточной информации об использовании гемодиализа или длительной заместительной почечной терапии при передозировке дорипенема.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Пробенецид конкурирует с дорипенемом за канальцевую секрецию в почках и снижает почечный клиренс дорипенема. Пробенецид увеличивает AUC дорипенема на 75 % и период полувыведения из плазмы на 53 %. Поэтому не рекомендуется одновременно применять пробенецид и дорипенем. Дорипенем не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома Р450, и поэтому, скорее всего, не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются указанными ферментами. Дорипенем, судя по результатам

исследований *in vitro*, не обладает способностью индуцировать активность ферментов.

У здоровых добровольцев дорипенем снижал концентрацию вальпроевой кислоты в плазме до субтерапевтического значения (AUC вальпроевой кислоты быстро снижалась на 63 %), что также согласуется с результатами, полученными для других карбапенемов. Фармакокинетика дорипенема при этом не изменялась. При одновременном приеме дорипенема и вальпроевой кислоты или вальпроата семинатрия следует проводить мониторинг концентрации последних и рассмотреть возможность назначения другого лечения.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами и растворами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы и воды для инъекций.

Особые указания

У пациентов, получающих бета-лактамные антибиотики, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамные антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем его необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов (эпинефрин), а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, внутривенное введение жидкостей, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей.

Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорог (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) (например, инсульт или судорожные припадки в анамнезе), нарушениями функции почек и при использовании доз, превышавших 500 мг.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких

случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов.

Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. Необходимо отобрать соответствующие образцы для проведения бактериологического исследования с целью выделения возбудителей, их идентификации и определения их чувствительности к дорипенему. При отсутствии таких данных эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и местной структуры чувствительности микроорганизмов.

Длительная заместительная почечная терапия

Экспозиция метаболита дорипенем-М-1 у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, может быть понижена до уровня, для которого нет данных о безопасности применения препарата *in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, и другие возможные фармакологические эффекты неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов.

ИВЛ-ассоциированная пневмония

Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4 часовых инфузий каждые 8 ч) по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 ч). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, составляет 7 – 14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по влиянию дорипенема на способность управлять транспортными средствами и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной

концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось, но, учитывая профиль безопасности препарата и наличие побочных эффектов со стороны нервной системы, следует обратить внимание на возможное влияние препарата на вышеуказанные функции.

Срок годности

3 года.

Не использовать по окончании срока годности.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

500 мг активного вещества во флакон из бесцветного прозрачного стекла I типа, вместимостью 20 мл, закрытый пробкой из эластомера, обжатой алюминиевым колпачком с предохранительной пластмассовой крышечкой.

1 или 10 флаконов в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре от 15 до 30 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Производитель готовой лекарственной формы и первичная упаковка:

Шионоги энд Ко., Лтд., 7, Морияма, Нишине, Канегасаки-чо, Исава-ган, Ивате 029-4503, Япония

Shionogi & Co., Ltd, 7 Moriyama, Nishine, Kanegasaki-cho, Isawa-gun, Iwate 029-4503, Japan

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Янссен Фармацевтика Н.В., Турнхаутсевег 30, В-2340 Беерсе, Бельгия

Janssen Pharmaceutica N.B., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Или

Фарма Пэкеджинг Солюшнс, 101 Фёст Кволити Драйв, п/я 1219, Норрис, штат Теннесси 37828, США

Pharma Packaging Solutions, 101 First Quality Drive, PO Box 1219, Norris, TN 37828, USA

Владелец регистрационного удостоверения:

Шионоги энд Ко., Лтд., 1-8, Дошомачи, 3-чомэ, Чуо-ку, Осака 541-0045, Япония

Shionogi & Co., Ltd, 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел.: (495) 933 55 11

Факс: (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com.ru

Директор по вопросам медицины, регистрации и фармаконадзору Сутряга О.М.