

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дорипенем, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенем

Каждый флакон содержит 250,0 мг дорипенема (в виде моногидрата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Белого или желтоватого цвета порошок.

Восстановленный раствор: при добавлении 5 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида к содержимому флакона образуется однородная суспензия белого или желтоватого цвета, свободно проходящая через иглу № 0840.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дорипенем показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Ниже в таблице 1 показан рекомендуемый способ применения и дозы препарата Дорипенем.

Таблица 1. Способ применения и дозы препарата Дорипенем

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (ч)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с 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 часа. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 часов.

Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина ($\text{CrCl} \geq 150$ 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 часов.

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

** 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 с нозокомиальной пневмонией, включая пневмонию, связанную с ИВЛ, составляет от 7 до 14 дней и должна зависеть от тяжести заболевания, локализации инфекции и клинического ответа пациента на лечение (см. раздел 4.4). На основании результатов клинических исследований специалистам в области здравоохранения следует рассмотреть вопрос об установлении длительности лечения пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией более 7 дней.

Особые группы пациентов

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 мл/мин до ≤ 50 мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 часов. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от > 10 мл/мин до < 30 мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 часов.

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

Пациенты, находящиеся на диализе

Информация по дозированию препарата Дорипенем у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведена в таблице 2.

Таблица 2. Дозирование дорипенема у пациентов на длительной заместительной почечной терапии

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 гемодиализация	< 5 мл/мин	250 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл
Продолжительная вено-венозная гемодиализация	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 часа, 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 фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД), инфузия в течение

4 часов может быть более предпочтительной для того, чтобы максимизировать процентное время в течение интервала дозирования, когда концентрация дорипенема в плазме превышает минимальную ингибирующую концентрацию ($\% T > \text{МИК}$). Рекомендации по дозированию при $\text{МИК} > 1$ 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.

Пациенты с нарушением функции печени

У таких пациентов не требуется коррекции дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Способ применения

Внутривенно.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамным антибиотикам
- Детский возраст до 18 лет

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, 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-лактамы антибиотиков. 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 4.8). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (например, инсульт, судороги в анамнезе), нарушениями функции почек и при использовании доз, превышающих 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 нежелательных реакций.

ИВЛ-ассоциированная пневмония

По данным клинического исследования у пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, 7-дневный курс дорипенема (1 г в виде 4-часовых инфузий каждые 8 часов) не показал эффективности по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, составляет

от 7 до 14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел 4.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пробенецид конкурирует с дорипенемом за канальцевую секрецию в почках и снижает почечный клиренс дорипенема. Пробенецид увеличивает площадь под кривой «концентрация-время» (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 P450, 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 салицилата 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию дорипенема на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось, но, учитывая профиль безопасности препарата и наличие нежелательных реакций со стороны нервной системы, следует обратить внимание на возможное влияние препарата на вышеуказанные функции.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по частоте в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции при применении дорипенема

Очень часто	Часто	Нечасто	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
		нейтропения **		
		тромбоцитопения **		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции)	токсический эпидермальный некролиз **	
			синдром Стивенса-Джонсона **	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
головная боль				судороги*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	флебит			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
	тошнота	псевдомембранозный колит		
	диарея			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	повышение активности «печеночных» ферментов			

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	зуд			
	сыпь			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	кандидоз слизистой оболочки полости рта			
	вагинальный кандидоз			

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

** Нежелательные эффекты, полученные в период пострегистрационного применения дорипенема.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ: J01DH04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Дорипенем – синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, структурно близкий другим бета-лактамам 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 цефалоспорины, 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.

К дорипенему чувствительны:

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 (ESBL)), *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 wadsworthensis*.

Резистентные микроорганизмы

Грамположительные аэробы:

Стафилококки, резистентные к метициллину, *Enterococcus faecium*.

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia, *Legionella* spp.

Приобретенную резистентность могут иметь

Burkholderia cepacia, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 4.

Таблица 4. 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 1 ч	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 часа или 4 часов. У пациентов с нормальной функцией почек не обнаружено признаков кумуляции дорипенема после многократных внутривенных инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 часов 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 час и 500 мг–1 г при внутривенной инфузии продолжительностью 4 часа.

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).

Биотрансформация

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 никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Элиминация

Дорипенем элиминирован в основном почками в неизменном виде. У здоровых молодых взрослых средний конечный период полувыведения дорипенема из плазмы составляет около 1 часа, 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 пробенецидом, 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 неизменного дорипенема и 15 % – в виде метаболита с открытым кольцом соответственно. После введения молодым здоровым взрослым одной дозы (500 мг) радиоактивно меченого дорипенема в кале было обнаружено менее 1 % общей радиоактивности.

Почечная недостаточность

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 $\leq$ 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.

Печеночная недостаточность

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.

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с молодыми взрослыми, у пожилых людей AUC дорипенема была увеличена на 49 %. Эти изменения объясняются 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 дорипенема среди разнообразных расовых групп не наблюдалось значительного расхождения в клиренсе дорипенема, поэтому корректировать дозу не рекомендуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

3 года.

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 часа перед ее разведением инфузионным раствором.

Ниже в таблице 5 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.

Таблица 5. 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 часа.

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг дорипенема во флаконы из трубок стеклянных стекла марки НС-3 номинальной вместимостью 10 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1; 5 или 10 флаконов укладывают в индивидуальную пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 50 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению укладывают в коробку из картона для потребительской тары (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Инструкции по приготовлению раствора и обращению с ним

Приготовление дозы 500 мг раствора для инфузий

- Для приготовления дозы 500 мг необходимо использовать содержимое 2 флаконов по 250 мг.
- В каждый флакон добавляют 5 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 (10 мл) при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет (бутылку), 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)

- Во флакон добавляют 5 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 (бутылку), содержащий 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

Описание восстановленного раствора

При добавлении 5 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида к содержимому флакона образуется однородная суспензия белого или желтоватого цвета, свободно проходящая через иглу № 0840.

Описание инфузионного раствора

Инфузионные растворы препарата Дорипенем 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.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promo-med.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дорипенем доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>