

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

Дорипенем-ЛЕКСВМ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий
Дорипенем-ЛЕКСВМ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенема моногидрат.

Дорипенем-ЛЕКСВМ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон содержит 250 мг дорипенема (в виде дорипенема моногидрата).

Дорипенем-ЛЕКСВМ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон содержит 500 мг дорипенема (в виде дорипенема моногидрата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

порошок для приготовления раствора для инфузий

Мелкокристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Дорипенем-ЛЕКСВМ показан к применению у взрослых 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

Рекомендуемые дозы препарата Дорипенем-ЛЕКСВМ отражены в таблице:

Инфекции	Доза	Частота инфузии	Время инфузии (ч)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония,	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4 ч*	7-14 дней**

включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)				
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. На основании клинических исследований 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.

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 тяжести 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 тяжести 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 Дорипенем - ЛЕКСВМ у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в таблице:

Длительная заместительная почечная терапия	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза	Частота введения	Время инфузии ^{а,б}	Достижения 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 гемофильтрация	< 5 мл/мин	250 мг	Каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл
Продолжительная вено-венозная гемофильтрация	5 – 30 мл/мин	500 мг	Каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл

^аУ 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.

^бУ 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 (% Т $>$ МИК). Рекомендации по дозированию при МИК > 1 мг/мин 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 пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены из-за отсутствия достаточного количества данных.

Способ применения

Дорипенем–ЛЕКСВМ предназначен для внутривенного введения длительностью 1 или 4 ч.

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.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу, и другим бета-лактамам антибиотикам и карбопенемам, а также, к пенициллинам и цефалоспорином, или к любому из растворителей, перечисленных в разделе 6.6.

Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

У пациентов, получающих бета-лактамы 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-лактамы 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 4.8.). 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+цикластатина (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 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 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 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о применении дорипенема у беременных женщин. Потенциальный риск для плода неизвестен. Дорипенем-ЛЕКСВМ должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Исследование на крысах показало, что дорипенем и его метаболит могут проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

При введении дозы до 1 г/кг/день (на основе AUC, равной дозе для человека 500 мг, вводили каждые 8 часов) самцам и самкам крыс нарушение фертильности выявлено не было.

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

Исследований по влиянию дорипенема на способность управлять транспортными средствами и занятию 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом:

очень часто: $\geq 1/10$;

часто: $\geq 1/100 - <1/10$;

нечасто: $\geq 1/1000 - <1/100$;

редко: $\geq 1/10\,000 - <1/1000$;

очень редко: $\geq 1/100\,000 - <1/10\,000$;

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечастые (период пострегистрационного применения): нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечастые: реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции); очень редкие (период пострегистрационного применения): токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны нервной системы: очень частые: головная боль; частота неизвестна: судороги.

Нарушения со стороны сосудов: частые: флебит.

Желудочно-кишечные нарушения: частые: тошнота, диарея; нечастые: псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые: зуд, сыпь.

Прочие: частые: кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз, повышение активности печеночных ферментов.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://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 ч 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-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*.

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), *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.*

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

Приобретенную резистентность могут иметь:

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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 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 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).

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 НАДФ.

Элиминация

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 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 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 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 данного препарата 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 (срок хранения)

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 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:

Инфузионные растворы	Растворы, хранящиеся при комнатной температуре	Растворы, хранящиеся при температуре $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$
0,9 % раствор натрия хлорида	12 ч	72 ч*
5 % раствор декстрозы **	4 ч	24 ч*

*После извлечения из холодильника 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.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор следует использовать немедленно. Если препарат не используется немедленно, сроки хранения и условия перед использованием являются ответственностью пользователя, и обычно не превышают 24 часа при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной (флакон в пачке картонной/коробе картонном) упаковке для защиты от света, при температуре ниже 25°C . Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг или 500 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутилкаучуковыми, обжатыми алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышками).

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом и листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для стационаров:

50 флаконов с препаратом и листком-вкладышем помещают в короб картонный.

На короб наклеивают этикетку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Дорипенем-ЛЕКВСМ восстанавливают, а затем дополнительно разбавляют перед инфузией.

Приготовление дозы 500 мг раствора для инфузий (используя флаконы, содержащие 500 мг дорипенема)

Порошок дорипенема растворяют в 10 мл воды для инъекции, или 0,9 % растворе натрия хлорида, или 5 % растворе декстрозы. 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 прибавляют в инфузионный флакон, содержащий 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

Приготовление дозы 250 мг для инфузий для пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности (используя флаконы, содержащие 500 мг дорипенема).

Порошок дорипенема растворяют в 10 мл воды для инъекций, или 0,9 % растворе натрия хлорида, или 5 % растворе декстрозы. 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 прибавляют в инфузионный флакон, содержащий 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Отбирают 55 мл раствора из инфузионного флакона и выбрасывают (в оставшемся объеме раствора содержится 250 мг дорипенема).

Описание восстановленного раствора

При растворении содержимого флакона в 10 мл воды для инъекций образуется однородная суспензия белого или почти белого цвета, свободно проходящая в шприц через иглу № 0840.

Инфузия

Инфузионные растворы препарата Дорипенем-ЛЕКВСМ 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 установленном порядке в соответствии с местными правилами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ПРОТЕК-СВМ», 115201, г. Москва, Каширское ш. д. 22, корп. 4, стр. 7.

Тел. 8(495)-231-28-61 (доб. 20-11)

e-mail: info@protek-svm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Рузфарма», 143132, Московская область, Рузский район, г.п. Тучково, ул.
Комсомольская, д. 12, стр. 1. Тел. +7 (495) 797-11-52

e-mail: info@ruzpharma.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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