

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

Дорипенем, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Дорипенем, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенем.

Дорипенем, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

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

Дорипенем, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

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

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

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

Препарат Дорипенем 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 инфекции брюшной полости (интраабдоминальные инфекции);
- Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения.Режим дозирования*Взрослые*

Режим дозирования препарата Дорипенем у пациентов с учетом показаний:

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (ч)	Длительность терапии***
----------	------	-----------------	-------------------	-------------------------

Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	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 ($\text{CrCl} \geq 150$ 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 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 возможность перехода на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначить 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. 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 коррекция 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 тяжёлой 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 тяжёлой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч.

Пациенты, находящиеся на диализе

Информация по дозированию препарата 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 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 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 ($\%T > \text{МИК}$). Рекомендации по дозировке 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дорипенем у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.4.)

Способ применения

Внутривенно.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

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 жидкости, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей.

Судороги

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, превышающих 500 мг.

Псевдомембранозный колит

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

Исследования с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердили 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 часов). 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.).

Дети

Не применяйте препарат Дорипенем у детей в возрасте до 18 лет, так как безопасность и эффективность на данный момент не установлены.

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. Дорипенем выводится через активную канальцевую секрецию. Пробенецид препятствует секреции, что приводит к увеличению концентрации дорипенема. Пробенецид увеличивает AUC дорипенема (AUC - площадь под кривой «концентрация-время») 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. Карбапенемы могут вызывать значительное снижение уровня вальпроевой кислоты в сыворотке, что может привести к потере контроля над судорогами. Это снижение может быть вызвано ингибированием гидролиза глюкуронида вальпроевой кислоты, но точный механизм неизвестен. При одновременном приеме дорипенема и вальпроевой кислоты или вальпроата семинатрия следует проводить мониторинг концентрации последних и рассмотреть возможность назначения другого лечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о применении дорипенема у беременных женщин. Потенциальный риск для плода неизвестен. При беременности препарат 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 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<u>Инфекции и инвазии</u>	часто	Кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	нечасто	Нейтропения, тромбоцитопения
<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>	нечасто	Реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции)
	очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>	очень часто	Головная боль
	частота неизвестна	Судороги
<u>Нарушения со стороны сосудов</u>	часто	Флебит
<u>Желудочно-кишечные нарушения</u>	часто	Тошнота, диарея
	нечасто	Псевдомембранозный колит
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>	часто	Повышение активности печеночных ферментов

<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u>	часто	Зуд, сыпь
---	-------	-----------

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных побочных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235-135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

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

Дорипенем оказывает бактерицидное действие путем нарушения биосинтеза бактериальной клеточной стенки. Он инактивирует многие важные пенициллинсвязывающие 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, который участвует 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.

Фармакодинамические эффекты

Дорипенем - синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, структурно близкий к 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*.

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 большинства 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 инфекций, 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*, *Staphylococcus 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, резистентные к цефтазидиму), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* (включая штаммы, резистентные 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

Концентрация 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 показана 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 внутривенной инфузии продолжительностью 4 ч.

Фармакокинетические характеристики дорипенема при однократном введении [после 4-часовой инфузии] у взрослых с кистозным фиброзом соответствует 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 составляет 8,1% и не зависит 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 микробиологический 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 никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ).

Элиминация

Дорипенем элиминирован в основном почками в неизменном виде. У здоровых молодых взрослых средний конечный период полувыведения $T_{1/2}$ 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 неизменного дорипенема и 15% - в виде метаболита с открытым кольцом соответственно. После введения молодым здоровым взрослым одной дозы (500 мг) радиоактивного меченого дорипенема в кале было обнаружено менее 1% общей радиоактивности.

Печеночная недостаточность

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

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 ≤ 30 мл/мин) степенью почечной недостаточности AUC увеличилась соответственно в 1,6 раз, 2,8 раза и 5,1 раза по сравнению с AUC у здоровых людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин):

Средняя почечная недостаточность	Клиренс креатина (мл/мин)	Увеличение AUC
Легкая	51-79	В 1,6 раза
Средняя	31-50	В 2,8 раза

Тяжёлая	≤ 30	В 5,1 раза
---------	------	------------

Лица пожилого возраста

По сравнению со взрослыми молодого возраста, у пациентов пожилого возраста АУС дорипенема была увеличена на 49%. Эти изменения объясняют главным образом возрастными изменениями клиренса креатинина (КК). У пожилых пациентов с нормальной (для их возраста) функцией почек дозу дорипенема снижать не нужно.

Половые различия

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

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

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

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	72*

* 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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг или 500 мг действующего вещества во флакон из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 10 мл или 20 мл, укупоренный пробкой резиновой (бромбутилкаучуковой), обжатой колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой).

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную.

От 10 до 100 флаконов с кратным количеством инструкций по медицинскому применению (листочков-вкладышей) в картонную коробку с разделителем или без (для стационаров).

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

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

- Во флакон, содержащий 500 мг дорипенема, добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия (физиологический раствор) и встряхивают до получения суспензии.

- Визуально проверяют суспензию на отсутствие в ней видимых посторонних частиц (данная готовая суспензия не предназначена для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет (бутылку), содержащий 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

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

- Во флакон, содержащий 500 мг дорипенема, добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия (физиологический раствор) и встряхивают до получения суспензии.
- Визуально проверяют суспензию на отсутствие в ней видимых посторонних частиц (данная готовая суспензия не предназначена для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет (бутылку), содержащий 100 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида или 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Отбирают 55 мл раствора из инфузионного пакета (бутылки) и утилизируют (в оставшемся объеме раствора содержится 250 мг дорипенема).

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

- Во флакон, содержащий 250 мг дорипенема, добавляют 5 мл стерильной воды для инъекций или 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия (физиологический раствор) и встряхивают до получения суспензии.
- Визуально проверяют суспензию на отсутствие в ней видимых посторонних частиц (данная готовая суспензия не предназначена для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет (бутылку), содержащий 50 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида или 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

При добавлении 10 мл воды для инъекций к содержимому флакона образуется однородная суспензия белого или почти белого цвета, свободно проходящая через иглу № 0840.

Цвет готового инфузионного раствора дорипенема варьирует 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.

Восстановленный раствор дорипенема (суспензия), равно как и полученные из него инфузионные растворы, не должны подвергаться замораживанию.

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных при применении лекарственного препарата или работы с ним

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

Адрес: 142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. квартал 1, влд. 7, помещ. кабинет 160

Телефон: +7 (495) 789-46-19

Адрес электронной почты: info@euro-service.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д.8, этаж 1 пом I, ком. 20

Фактический адрес: 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение Развилковское, пос. Развилка, тер.Квартал 1, владение 9

Тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

Адрес электронной почты: safety@aspectus-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Юр/Факт. адрес: 041609, Республика Казахстан, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, село Бесагаш, улица Туркістан, здание 1

Тел.: +7 (8727) 389 95 45

Адрес электронной почты: safety@euroserviceeast.kz

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86

Адрес электронной почты: belarus@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Армения

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799 21 86

Адрес электронной почты: armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел: +7 (499) 504-15-19, +996 99 901-50-45

Адрес электронной почты: kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.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 информационнокоммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eurounion.org/>