

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дорифарм, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.
Дорифарм, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенем.
Дорифарм, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий
Каждый флакон содержит 250 мг дорипенема (в виде дорипенема моногидрата).
Дорифарм, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий
Каждый флакон содержит 500 мг дорипенема (в виде дорипенема моногидрата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.
Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дорифарм показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к дорипенему микроорганизмами:

- внутрибольничной (нозокомиальной) пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- осложненных интраабдоминальных инфекций;
- осложненных инфекций мочевыводительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Режим дозирования препарата Дорифарм у пациентов с нормальной функцией почек с учетом показаний:

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

вентиляцией легких (ИВЛ)				
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1 ч	5-14 дней**
Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1 ч	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-х 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 другой фармакотерапевтической группы).

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

Обычная продолжительность лечения пациентов, страдающих 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 клинического 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 почечной недостаточности (клиренс креатинина от ≥ 30 до ≤ 50 мл/мин) доза препарата должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч.

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

Пациенты, находящиеся на диализе

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

Длительная заместительная почечная терапия	Оцененный клиренс креатинина (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 гемодиализа- ция	< 5 мл/мин	250 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл
Продолжительная вено-венозная гемодиализа- ция	5-30 мл/мин	500 мг	каждые 12 ч	4 ч	< 1 мкг/мл

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

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

У таких пациентов не требуется коррекции дозы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дорифарм у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любым другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам или цефалоспорином).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, могут возникать серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), иногда приводящие к летальному исходу. Перед началом лечения препаратом Дорифарм 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 препарат Дорифарм 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, 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 разовых доз, превышавших 500 мг.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может развиваться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения. Псевдомембранозный колит 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.

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.

Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему 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, а его другие возможные фармакологические эффекты

неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов.

ИВЛ-ассоциированная пневмония

По данным клинического исследования с участием пациентов с пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ-ассоциированная пневмония), 7-дневный курс терапии дорипенемом (по 1 г в виде 4-часовых инфузий каждые 8 ч) не был эффективнее 10-дневного курса с применением имипенема+циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 ч). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел 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 фармакокинетической кривой (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 семинария 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 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.

Фертильность

Клинические данные о потенциальных эффектах дорипенема на фертильность у мужчин и женщин отсутствуют. Внутривенное введение дорипенема в дозах до 1 г/кг/сутки (на основании значений AUC, примерно равная дозе 500 мг каждые 8 часов у человека) не оказывало неблагоприятного воздействия на общую фертильность

самцов и самок крыс, а также на постнатальное развитие и репродуктивную функцию их потомства.

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 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 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).

Инфекции и инвазии	
Часто	кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	нейтропения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции)
Очень редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	головная боль
Частота неизвестна*	судороги
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	флебит
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	тошнота, диарея
Нечасто	псевдомембранозный колит (также см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	зуд, сыпь

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.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 антибиотик-карбапенем 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*.

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; исключения 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.

Спектр антибактериальной активности

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: *Pseudomonas aureginosa*, *Bitrkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Средние концентрации дорипенема в плазме после введения одной дозы

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

Фармакокинетика дорипенема ($C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме и AUC – площадь под кривой «концентрация-время») является линейной в дозовом диапазоне 500 мг-1 г при внутривенной инфузии в течение 1 ч 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 муковисцидозом соответствуют аналогичным параметрам для взрослых без муковисцидоза. Не проводилось надлежащих хорошо контролируемых исследований безопасности и эффективности дорипенема у пациентов с муковисцидозом.

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.

Биотрансформация

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

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 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.

Лица пожилого возраста

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

Половые различия

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

Расовая принадлежность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, 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

2 года

Приготовленный раствор

После восстановления

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.

После разведения

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

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

Разбавитель	Время стабильности (ч)	
	Комнатная температура	2-8 °C (холодильник)
0,9 % раствор натрия хлорида	6	36*
5 % раствор декстрозы**	2	8*

* 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 инфузионного введения длительностью более 1 ч.

С микробиологической точки зрения полученный раствор препарата следует использовать немедленно. Если не использовать немедленно, ответственность за

продолжительностью и условиями хранения перед использованием лежит на пользователе.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке/флаконы в коробке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

250 мг, 500 мг действующего вещества (в пересчете на дорипенем) во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

10 флаконов и листок-вкладыш в коробке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество листов-вкладышей в коробке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

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

- Порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. Образуется однородная суспензия от белого до светло-желтого цвета, свободно проходящая через иглу 0,8×40.
- Визуально проверяют суспензию на наличие в ней видимых посторонних частиц (суспензия не используется для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет или флакон, 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 (используются флаконы, содержащие 500 мг дорипенема)

- Порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. Образуется однородная суспензия от белого до светло-желтого цвета, свободно проходящая через иглу 0,8×40.
- Визуально проверяют суспензию на наличие в ней видимых посторонних частиц (суспензия не используется для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет или 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 пакета или флакона и выбрасывают (в оставшемся объеме раствора содержится 250 мг дорипенема).

Приготовление дозы 250 мг раствора для инфузий (используются флаконы, содержащие 250 мг дорипенема)

- Порошок дорипенема растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций. Образуется однородная суспензия от белого до светло-желтого цвета, свободно проходящая через иглу 0,8×40.
- Визуально проверяют суспензию на наличие в ней видимых посторонних частиц (суспензия не используется для прямого введения).
- Готовую суспензию при помощи шприца и иглы добавляют в инфузионный пакет или флакон, содержащий 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

Инфузионные растворы препарата Дорифарм прозрачны, от бесцветного до слегка желтоватого цвета. 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.

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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