

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

Дорипенем МД, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Дорипенем МД, 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенем.

Дорипенем МД, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

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

Дорипенем МД, 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. Мелкокристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Дорипенем 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 мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

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

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 ($\text{CrCl} \geq 150$ 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 возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакотерапевтической группы).

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

Обычная продолжительность лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая пневмонию, связанную с ИВЛ, составляет от 7 до 14 дней, и должна зависеть от тяжести заболевания, локализации инфекции и клинического ответа пациента на лечение. 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 почечной недостаточностью

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

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

Пациенты, находящиеся на диализе

Рекомендации по дозированию препарата Дорипенем 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

^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 (%T > МИК). Рекомендации по дозированию при МИК > 1 мг/мл не были установлены для длительной почечной заместительной терапии из-за возможного накопления дорипенема и метаболита дорипенем-М-1. Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности для пациентов, находящихся на длительной почечной заместительной терапии, из-за ограниченных клинических данных и возможного повышения системной экспозиции дорипенем-М-1 метаболита. В настоящее время нет достаточной информации для формулирования рекомендаций для пациентов, находящихся на других видах диализа.

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

У таких пациентов не требуется коррекции дозы.

Способ применения

Внутривенно (в/в).

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенсам, а также к бета-лактамам антибиотикам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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 «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) (например, инсульт или судорожные припадки в анамнезе), нарушениями функции почек и при использовании доз, превышавших 500 мг.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

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

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

Длительная заместительная почечная терапия

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

ИВЛ-ассоциированная пневмония

Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4 часовых инфузий каждые 8 ч) по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых

инфузий каждые 8 ч). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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

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

Исследований по влиянию дорипенема на способность управлять транспортными средствами и 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 реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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)
Нарушения со стороны иммунной системы	
Очень редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	головная боль
Нарушения со стороны нервной системы	
Частота неизвестна*	судороги
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	флебит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	

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

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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://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 представляет собой синтетический антибиотик из группы карбапенемов широкого спектра действия, по своей структуре близкий к другим бета-лактамам антибактериальным средствам.

Препарат демонстрирует выраженную активность *in vitro* против аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По сравнению с имипенемом и меропенемом дорипенем в 2–4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Дорипенем оказывает бактерицидное действие, нарушая биосинтез бактериальной клеточной стенки. Он инактивирует ряд ключевых пенициллин-связывающих белков (ПСБ), что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки и последующей гибели бактериальных клеток. Наибольший аффинитет препарат проявляет к ПСБ *Staphylococcus aureus*. В клетках *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* дорипенем прочно связывается с ПСБ, участвующими в поддержании формы бактериальной клетки.

Исследования *in vitro* показали, что дорипенем лишь в незначительной степени подавляет активность других антибиотиков и сам практически не подвергается их влиянию. Отмечена 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

Устойчивость бактерий к дорипенему может быть обусловлена его инаktivацией ферментами, гидролизующими карбапенемы, изменениями или приобретением мутантных ПСБ, снижением проницаемости наружной мембраны, а также активным выведением препарата из бактериальной клетки. Дорипенем устойчив к действию большинства бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, продуцируемые грамположительными и грамотрицательными бактериями. Исключение составляют относительно редкие бета-лактамазы, способные гидролизовать дорипенем.

Распространённость приобретённой резистентности отдельных видов микроорганизмов может варьировать в зависимости от географического региона и времени, поэтому при лечении тяжёлых инфекций важно учитывать данные о локальной структуре устойчивости. В случае сомнений относительно эффективности препарата при определённых типах инфекций рекомендуется консультация микробиолога.

Спектр антибактериальной активности

Обычно чувствительные виды

грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus agalactiae* (включая макролид-резистентные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с резистентностью к пенициллину или цефтриаксону), *Streptococcus pyogenes*, представители группы *Streptococcus viridans* (включая умеренно чувствительные и резистентные к пенициллину штаммы).

грамотрицательные аэробы: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii* (включая штаммы, устойчивые к цефтазидиму), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* (включая цефтазидим-резистентные штаммы), *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, а также ампициллин-резистентные штаммы без продукции бета-лактамаз), *Escherichia coli* (включая штаммы, резистентные к левофлоксацину и 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), а также 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: метициллин-резистентные стафилококки, *Enterococcus faecium*.

грамотрицательные аэробы: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella spp.*

Приобретённая резистентность возможна у следующих микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, представители рода *Acinetobacter*.

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

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

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

500 мг или 1 г каждые 8 ч на протяжении 7-10 дней. Фармакокинетика дорипенема носит линейный характер в диапазоне доз 500 мг - 2 г при введении в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч и 500 мг - 1 г при внутривенной инфузии продолжительностью 4 ч. Фармакокинетические характеристики дорипенема при однократном введении (после 4-часовой инфузии) у взрослых с кистозным фиброзом соответствуют аналогичным параметрам для взрослых без кистозного фиброза. Не проводилось надлежащих хорошо контролируемых исследований безопасности и эффективности дорипенема у пациентов с кистозным фиброзом.

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

ингибирующая концентрация).

Метаболизм: биотрансформация дорипенема в микробиологически неактивный метаболит происходит преимущественно под действием дегидропептидазы-1. In vitro наблюдался метаболизм дорипенема под действием изоферментов системы CYP450 и других ферментов, как в присутствии, так и в отсутствии никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ).

Выведение: дорипенем элиминируется в основном почками в неизменном 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 неизменного дорипенема и 15 % – в виде метаболита с открытым кольцом соответственно. После введения молодым здоровым взрослым одной дозы (500 мг) радиоактивно меченного дорипенема в кале было обнаружено менее 1 % общей радиоактивности.

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

Дозу дорипенема следует снижать у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности.

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

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

Половые различия: у женщин AUC дорипенема была на 13 % больше, чем у мужчин.

Мужчинам и женщинам рекомендуется вводить одинаковые дозы дорипенема.

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

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.

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 продолжительность и условиями хранения перед использованием лежит на пользователе.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, 500 мг.

По 250 мг или 500 мг действующего вещества (в пересчете на дорипенем), помещают во флаконы из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутилкаучуковыми, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышками).

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Для стационаров:

10, 20, 30, 40 или 50 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации 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 Дорипенем 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

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,

тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,

тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Дорипенем доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.