

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

### ДОРЕНЕМ

порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг

<b>СОГЛАСОВАНО</b>	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения	
Республики Беларусь	
от «	20
г. №	899
КЛС №	6
от «	25
г.	08-2020

**Торговое название** Доренем.

**Международное непатентованное название** Doripenem.

**Форма выпуска** Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

**Описание** Порошок от белого до почти белого цвета.

**Состав на 1 флакон**

Дорипенема (в виде дорипенема моногидрата) – 500 мг.

**Фармакотерапевтическая группа** Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибактериальные средства. Карбапенемы.

**Код АТХ** J01DH04.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Дорипенем – синтетический антибиотик группы карбапенемов широкого спектра действия. Дорипенем оказывает бактерицидное действие, инактивируя важные пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) и таким образом нарушая биосинтез клеточной стенки бактерий. В опытах *in vitro* установлено, что дорипенем слабо угнетает действие других антибиотиков, также его действие не угнетается другими антибиотиками. Описаны аддитивная активность и слабый синергизм с амикацином и левофлоксацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а также с даптомицином, линезолидом, левофлоксацином и ванкомицином в отношении грамположительных бактерий.

**Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики**

Доклинические исследования соотношения фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) показали, что, как и для других бета-лактамов антибиотиков, время, в течение которого концентрация дорипенема в плазме крови превышает его минимальную ингибирующую концентрацию (%T>МИК) в отношении инфицирующего патогена, лучше всего коррелирует с его эффективностью. Моделирование по методу Монте-Карло с использованием данных по чувствительности микроорганизмов, полученных в завершённых исследованиях третьей фазы, и данных о популяционной фармакокинетике показало, что целевые 35%T>МИК были достигнуты более чем у 90% пациентов с интраабдоминальными инфекциями независимо от функции почек.

Увеличение времени инфузии дорипенема до 4 ч обеспечивает максимальное %T>МИК для введенной дозы и является основой для рекомендации проведения 4-часовых инфузий пациентам с внутрибольничной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ-ассоциированную). У пациентов с серьезными заболеваниями или иммунодефицитом предпочтительны 4-часовые инфузии, которые позволяют достигать целевых 50%T>МИК минимум у 95% пациентов, если МИК дорипенема для выделенных или предполагаемых патогенов была установлена или предполагается >0,5 мг/л. Результаты моделирования по методу Монте-Карло подтвердили целесообразность применения 4-часовых инфузий по 500 мг дорипенема каждые 8 ч у пациентов с нормальной функцией почек при инфекциях, вызванных патогенами, в отношении которых МИК дорипенема составляет ≤4 мг/л.

**Механизм резистентности**

Бактериальная резистентность к дорипенему может развиваться вследствие инактивации ферментами, гидролизующими карбапенемы, появления модифицированных или приобретенных ПСБ, снижения проницаемости наружной мембраны или повышения экскреции

дорипенема из бактериальной клетки эффлюксной помпой. Дорипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, продуцируемые грамположительными и грамотрицательными бактериями; исключение составляют относительно редкие бета-лактамазы, способные гидролизовать дорипенем. Виды, резистентные к другим карбапенемам, обычно резистентны к дорипенему. Метициллин-резистентные стафилококки следует всегда считать резистентными к дорипенему. Как и для других антибактериальных средств, включая карбапенемы, при применении дорипенема отмечалась селекция резистентных бактериальных штаммов.

#### Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные МИК дорипенема для определения чувствительных и резистентных патогенов.

#### Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК)

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
Не видоспецифические пограничные концентрации	$\leq 1$	$> 4$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Определяется по чувствительности к метициллину	
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$	$> 4$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 1$	$> 4$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 1$	$> 4$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 1$	$> 1$
<i>Streptococcus</i> spp., кроме <i>S. pneumoniae</i>	$\leq 1$	$> 1$
<i>Enterococcus</i> spp.	Несоответствующая мишень	
<i>Haemophilus</i> spp.	$\leq 1$	$> 1$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Недостаточно доказательств эффективности дорипенема в отношении <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Анаэробы	$\leq 1$	$> 1$

#### Чувствительность

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно отдельных видов бактерий, поэтому следует располагать данными относительно местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если эффективность лекарственного средства относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Дорипенем активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*<sup>#</sup>, *Staphylococcus aureus* (только штаммы, чувствительные к метициллину)<sup>\*</sup>, *Staphylococcus* spp. (только штаммы, чувствительные к метициллину), *Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>, *Streptococcus* spp.

Грамотрицательные аэробы: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*<sup>\*</sup>, *Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>, *Escherichia coli*<sup>\*</sup>, *Klebsiella pneumoniae*<sup>\*</sup>, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*<sup>\*</sup>, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Shigella* spp.

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*<sup>\*</sup>, *Bacteroides caccae*<sup>\*</sup>, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*<sup>\*</sup>, *Bacteroides thetaiotaomicron*<sup>\*</sup>, *Bacteroides vulgatus*<sup>\*</sup>, *Bilophila wadsworthia*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*<sup>\*</sup>, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Sutterella wadsworthensis*.

Виды с приобретенной резистентностью:

*Acinetobacter baumannii*<sup>\*</sup>, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*<sup>#</sup>, *Pseudomonas aeruginosa*<sup>\*</sup>.

Виды с природной резистентностью:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*.

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

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

#Виды, обладающие природной промежуточной чувствительностью.

### Данные клинических исследований

#### *ИВЛ-ассоциированная пневмония*

Исследование с участием 233 пациентов с поздним началом ИВЛ-ассоциированной пневмонии подтвердило меньшую эффективность исследуемого 7-дневного курса терапии дорипенемом (по 1 г в виде 4-часовой инфузии каждые 8 часов) по сравнению с 10-дневным курсом терапии имипенемом/циластатином (по 1 г в виде 1-часовой инфузии каждые 8 часов). Кроме того, в ходе исследования пациенты могли получать специальную дополнительную терапию. Исследование было прекращено досрочно на основании рекомендаций независимого комитета по мониторингу данных. Анализ промежуточных данных продемонстрировал численно меньшую частоту излечения у пациентов, получавших 7-дневный курс терапии дорипенемом по сравнению с пациентами, получавшими 10-дневный курс терапии имипенемом/циластатином (45,6% против 56,8%, 95% ДИ: -26,3%; 3,8%) и сходство с предварительной микробиологической оценкой (49,1% [28/57] против 66,1% [39/59]; 95% ДИ: -34,7%; 0,8%). Общая смертность в течение 28 дней была выше в группе дорипенема (21,5% против 14,8%, 95% ДИ: -5,0%; 18,5%).

Различие в частоте клинического излечения в группе дорипенема по сравнению с группой имипенема/циластатина было выше у пациентов с оценкой по шкале APACHE >15 (16/45 [36%] против 23/46 [50%]) и у пациентов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* (7/17 [41%] против 6/10 [60%]).

#### **Фармакокинетика**

Средние значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  дорипенема в исследованиях у здоровых добровольцев после введения дозы 500 мг в течение 1 часа составляли около 23 мкг/мл и 36 мкг\*ч/мл соответственно.

Средние значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  дорипенема в исследованиях у здоровых добровольцев после введения дозы 500 мг и 1 г в течение 4 часов составляли около 8 мкг/мл и 17 мкг/мл, 34 мкг\*ч/мл и 68 мкг\*ч/мл соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек не было выявлено признаков кумуляции дорипенема после многократных внутривенных инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 часов в течение 7-10 дней.

Фармакокинетические параметры дорипенема при однократном введении путем 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*

В среднем степень связывания дорипенема с белками плазмы составляет 8,1% и не зависит от концентрации дорипенема в плазме крови. Объем распределения составляет приблизительно 16,8 л, что близко к объему внеклеточной жидкости у человека. Дорипенем хорошо проникает в ряд тканей и биологических жидкостей, таких как ткани матки, ретроперитонеальная жидкость, ткани предстательной железы, ткани желчного пузыря и моча, достигая там концентраций, превышающих МИК.

#### *Метаболизм и выведение*

Биотрансформация дорипенема в микробиологически неактивный метаболит с открытым кольцом (дорипенем-М-1) происходит преимущественно под действием дегидропептидазы-I. Дорипенем практически не подвергается метаболизму, опосредованному цитохромом P450 (CYP450). В исследованиях *in vitro* было установлено, что дорипенем не подавляет и не индуцирует активность CYP изоформ 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4.

Дорипенем выводится в основном почками в неизменном виде. У здоровых молодых добровольцев средний конечный период полувыведения дорипенема из плазмы составлял около 1 ч, а клиренс из плазмы составлял примерно 15,9 л/ч. Средний почечный клиренс составлял 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 канальцевой секреции и реабсорбции. У здоровых молодых добровольцев, получивших одну дозу (500 мг) дорипенема, 71% дозы был обнаружен в моче в виде неизмененного дорипенема и 15% – в виде метаболита дорипенем-М-1. У здоровых молодых добровольцев, получивших одну дозу (500 мг) радиоактивно меченного дорипенема, в кале было обнаружено менее 1% общей радиоактивности.

Фармакокинетика дорипенема линейна в диапазоне доз от 500 мг до 2 г при внутривенной инфузии в течение 1 часа и от 500 мг до 1 г при внутривенной инфузии в течение 4 часов.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

*Пациенты с нарушением функции почек*

После введения одной дозы (500 мг) дорипенема пациентам с легкой (клиренс креатинина 51-79 мл/мин), умеренно выраженной (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) почечной недостаточностью AUC увеличивалась соответственно в 1,6 раза, 2,8 раза и 5,1 раза по сравнению с AUC у сопоставимых по возрасту здоровых людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $> 80$  мл/мин). Дозу дорипенема следует снижать у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции почек.

Коррекция дозы дорипенема необходима у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии. У 12 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получивших одну дозу дорипенема (500 мг) в виде 1-часовой инфузии, концентрации дорипенема и дорипенема-М-1 были выше, чем у здоровых добровольцев. В течение одного сеанса 12-часовой непрерывной вено-венозной гемодиализации (НВВГФ) выводилось около 28% дорипенема и 10% метаболита дорипенем-М-1; в течение 12-часовой непрерывной вено-венозной гемодиализации (НВВГДФ) – около 21% и 8% соответственно.

Разработаны рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии, для того чтобы обеспечить концентрацию дорипенема, сопоставимую с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, получающих 500 мг дорипенема в виде 1-часовой инфузии, и поддерживать концентрацию дорипенема выше МИК (1 мг/л) на протяжении не менее чем 35% времени, но при этом обеспечить более низкую концентрацию дорипенема и его метаболита дорипенем-М-1 по сравнению со здоровыми добровольцами, получающими 1 г дорипенема в виде 1-часовой инфузии каждые 8 ч. Эти рекомендации разработаны на основе данных о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии, и учитывают возможность более высокого внепочечного клиренса карбапенемов у пациентов с острой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с хронической почечной недостаточностью.

Дорипенем-М-1 выводился у данных пациентов медленно, период полувыведения и AUC не были определены с достаточной точностью. По этой причине нельзя исключать, что у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии, концентрации будут выше предполагаемых и выше, чем у здоровых добровольцев, получивших 1 г дорипенема в виде 1-часовой инфузии каждые 8 ч. Последствия повышенной концентрации метаболита *in vivo* неизвестны из-за отсутствия данных о его фармакологической активности, за исключением антимицробной. При увеличении дозы дорипенема выше рекомендованной для пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии, происходит еще более выраженное увеличение концентрации метаболита дорипенем-М-1. Клинические последствия такого увеличения неизвестны.

Концентрация дорипенема и дорипенема-М-1 в крови значительно выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем у здоровых добровольцев. При внутривенной инфузии однократной дозы 500 мг дорипенема 6 пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности было выведено около 46% дорипенема и 6% его метаболита в течение 4-часового сеанса гемодиализа. На данный момент недостаточно данных для разработки рекомендаций по коррекции доз у пациентов, находящихся на других видах диализа.

### *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 фармакокинетику дорипенема.

### *Пожилые пациенты*

В исследованиях фармакокинетики дорипенема здоровых пожилых мужчин и женщин (в возрасте 66-84 года) AUC дорипенема увеличивалась на 49% по сравнению с молодыми взрослыми. Эти изменения объясняются главным образом возрастными изменениями клиренса креатинина. У пожилых пациентов дозу дорипенема снижать не нужно, за исключением пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью.

### *Гендерная принадлежность*

$C_{max}$  и AUC дорипенема у мужчин и женщин схожи. Корректировка дозы в зависимости от пола не требуется.

### *Расовая принадлежность*

При применении данного лекарственного средства среди разных расовых групп не наблюдалось значительного расхождения в клиренсе дорипенема, поэтому корректировать дозу не рекомендуется.

### **Доклинические данные по безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности и генотоксичности, особых рисков для человека не выявлено. Однако ввиду дизайна исследований токсичности при многократном введении и различий в фармакокинетике у человека и животных, в проведенных исследованиях не было обеспечено продолжительное воздействие у животных.

В исследованиях, проведенных на крысах и кроликах, репродуктивная токсичность не наблюдалась. Однако следует учитывать, что дорипенем вводился один раз в сутки, что приводило к более чем десятикратному уменьшению суточной концентрации у животных.

### **Показания к применению**

Дорипенем показан для лечения следующих инфекций у взрослых:

- внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- осложненные инфекции брюшной полости;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу лекарственного средства.

Гиперчувствительность к любым антибактериальным средствам группы карбапенемов.

Тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам или цефалоспорином).

### **Меры предосторожности**

#### *Применение в период беременности и кормления грудью*

Данные о воздействии дорипенема в период беременности ограничены. Данные исследований на животных относительно влияния дорипенема на беременность/эмбриональное или постнатальное развитие недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение Дорипенема у беременных возможно только по жизненным показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, экскретируется ли дорипенем в грудное молоко человека. Исследования на крысах показали, что дорипенем и его метаболит экскретируются в грудное молоко. Решение о прекращении/продолжении грудного вскармливания или прекращении/продолжении применения Дорипенема должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии Дорипенемом для матери.

Нет клинических данных о влиянии дорипенема на фертильность у мужчин и женщин. Внутривенное введение дорипенема в дозах до 1 г/кг/сутки (равного воздействию на человека в дозе 500 мг каждые 8 часов) не оказывало отрицательного влияния на общую фертильность самцов и самок крыс, а также на постнатальное развитие и репродуктивную способность потомства.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*

Исследований влияния дорипенема на способность управлять и работать с механизмами не проводилось. На основании сообщений о нежелательных реакциях предполагается, что дорипенем не влияет на указанные функции.

*Особые указания*

При выборе дорипенема для лечения конкретного пациента необходимо учитывать целесообразность использования антибактериального средства группы карбапенемов на основе таких факторов, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим подходящим антибактериальным лекарственным средствам и риска выбора лекарственного средства для карбапенем-устойчивых бактерий.

У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотики, могут возникать серьезные, иногда летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом терапии Доренемом следует тщательно расспросить пациента о случаях реакций гиперчувствительности на другие карбапенемы или бета-лактамы антибиотики в анамнезе. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на Доренем необходимо сразу же отменить лекарственное средство и провести соответствующую терапию. 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 лекарственных средств и поддержание проходимости дыхательных путей.

Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорожных припадков. Судорожные припадки в клинических исследованиях дорипенема чаще наблюдались у пациентов с установленными заболеваниями центральной нервной системы (например, инсульт или судорожные припадки в анамнезе), нарушениями почечной функции и при использовании доз, превышающих 500 мг.

Следует обратить особое внимание на выбор антибиотика и применяемую дозу при лечении пациентов с поздним началом ИВЛ-ассоциированной пневмонии (>5 дней госпитализации), а также в других случаях возникновения внутрибольничной пневмонии, когда подозревается или подтверждается инфицирование возбудителями со сниженной чувствительностью, такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. (см. раздел «Фармакодинамика. Данные клинических исследований»).

При подозрении или подтверждении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, одновременно с применением дорипенема по одобренным показаниям может назначаться применение аминогликозидов.

*Псевдомембранозный колит*, вызываемый *Clostridium difficile*, может возникать при лечении практически всеми антибактериальными средствами и варьироваться по степени тяжести от легкого до угрожающего жизни. Необходимо учитывать возможность развития этого осложнения при возникновении диареи у пациента, получающего Доренем.

Следует избегать длительного применения Доренема, как и других антибиотиков, из-за риска возникновения и отбора штаммов с пониженной чувствительностью. Пациентов следует тщательно контролировать на протяжении лечения и, при развитии суперинфекции, – принять соответствующие меры.

Не рекомендуется одновременное применение дорипенема и вальпроевой кислоты.

Доренем не следует применять ингаляционно, так как существует риск развития пневмонита.

При непрерывной заместительной почечной терапии концентрация метаболита дорипенем-М-1 может быть увеличена до уровня, для которого нет данных о безопасности

*in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, его другие возможные фармакологические эффекты на данный момент неизвестны. Необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии.

**Описание популяции пациентов, принимавших участие в исследованиях**

В двух клинических исследованиях, проведенных у пациентов с внутрибольничной пневмонией (N=979), у 60% пациентов, получавших дорипенем, была диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония. Из них у 50% ИВЛ-ассоциированная пневмония развилась после 5 и более дней ИВЛ, состояние 54% пациентов оценивалось по шкале АРАСНЕ II выше 15 баллов, а у 32% пациентов одновременно применялись аминогликозиды (у 76% пациентов – в течение более 3 дней).

В двух клинических исследованиях у пациентов с осложненными инфекциями брюшной полости (N=962), получавших дорипенем, инфекционный процесс чаще всего локализовался в аппендиксе (62%). Из них у 51% исходно был генерализованный перитонит. Другие инфекции включали перфорацию толстой кишки (20%), осложненный холецистит (5%) и инфекции другой локализации (14%). Состояние 11% пациентов оценивалось по шкале АРАСНЕ II более 10 баллов. У 9,5% пациентов в постоперационном периоде развились инфекционные осложнения, у 27% развились одиночные или множественные интраабдоминальные абсцессы, у 4% исходно отмечалась бактериемия.

В двух клинических исследованиях пациенты с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (N=1179) получали дорипенем под микробиологическим контролем. У 52% пациентов отмечались осложненные инфекции нижних выводящих путей, у 48% – пиелонефрит (из них у 16% – осложненный). В целом, у 54% пациентов отмечались персистирующие осложнения, у 9% – бактериемия, 23% были инфицированы микроорганизмами, резистентными к левофлоксацину.

На данный момент отсутствуют данные о пациентах с тяжелым иммунодефицитом, пациентах, получавших иммуносупрессивную терапию, и пациентах с тяжелой степенью нейтропении, поскольку эти группы пациентов были исключены из фазы III исследований.

**Способ применения и дозы**

*Дорипенем следует вводить только внутривенно в виде инфузии!*

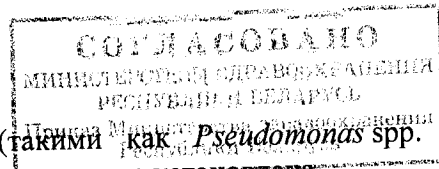
Рекомендуемый режим дозирования и способ применения дорипенема в зависимости от вида инфекции приведены в таблице:

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии, ч
Внутрибольничная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию	500 мг или 1 г*	Каждые 8 часов	1 или 4**
Осложненные инфекции брюшной полости	500 мг	Каждые 8 часов	1
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	500 мг	Каждые 8 часов	1

\*У пациентов с увеличенным клиренсом креатинина ( $\geq 150$  мл/мин) и при инфекциях, вызванных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.), могут применяться 4-х часовые инфузии по 1 г каждые 8 часов. Данный режим дозирования основан на данных фармакодинамики и фармакокинетики.

\*\*4-часовая инфузия может быть более подходящей для лечения инфекций, вызванных менее чувствительными возбудителями, а также в случае особо тяжелых инфекций.

Средняя продолжительность терапии составляет 5-14 дней и должна определяться тяжестью, локализацией инфекции, видом возбудителя и клиническим ответом пациента на лечение. Средняя продолжительность терапии при внутрибольничной пневмонии, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, составляет 10-14 дней и часто находится в верхней части диапазона длительности терапии у пациентов, инфицированных неферменти-



рующими грамотрицательными микроорганизмами (такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp). Безопасность более длительного применения не установлена.

Рекомендации по дозированию Доренема для пациентов с нарушениями функции почек:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемый режим дозирования
> 50 - ≤ 80	Коррекция дозы не требуется
≥ 30 - ≤ 50	250 мг внутривенно (более 1 часа) каждые 8 часов
> 10 - < 30	250 мг внутривенно (более 1 часа) каждые 12 часов

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует назначать Доренем с осторожностью, вследствие ограниченных клинических данных и прогнозируемой более длительной циркуляции в организме дорипенема и его метаболита.

Рекомендации по дозированию Доренема для пациентов, находящихся на диализе:

Непрерывная заместительная терапия	Оцененный клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Частота введения	Время инфузии <sup>1,2</sup> , часы	Достижение целевого показателя (МИК)
НВВГФ	≤ 30	250	каждые 12 ч	4	≤ 1 мг/мл
НВВГДФ	< 5	250	каждые 12 ч	4	≤ 1 мг/мл
НВВГДФ	5-30	500	каждые 12 ч	4	≤ 1 мг/мл

<sup>1</sup> У пациентов с острой почечной недостаточностью и находящихся на длительной заместительной почечной терапии рекомендуемое время инфузии составляет 4 часа, при этом необходимо учитывать возможность повышения внепочечного клиренса карбапенемов.

<sup>2</sup> У пациентов с хроническим нарушением функции почек и находящихся на длительной заместительной терапии возможно проведение 1- или 4-х часовой инфузии. Согласно исследованиям, инфузия в течение 4 часов может быть более предпочтительной для того, чтобы максимально увеличить процент времени в течение интервала дозирования, когда концентрация дорипенема в плазме крови превышает МИК (%T > МИК).

Рекомендации по дозированию при МИК > 1 мг/мл не были установлены для непрерывной заместительной почечной терапии из-за возможного накопления дорипенема и метаболита дорипенем-М-1. Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности для пациентов, находящихся на непрерывной почечной заместительной терапии, из-за ограниченных клинических данных и возможного повышения системной концентрации метаболита дорипенем-М-1.

В настоящее время нет достаточной информации для формулирования рекомендаций для пациентов, находящихся на других видах диализа.

У пациентов с нарушениями функции печени и пожилых пациентов (≥ 65 лет) с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

#### Дети

Не рекомендовано назначение Доренема детям до 18 лет из-за недостаточности данных по безопасности и эффективности.

#### Правила приготовления и введения раствора

Лекарственное средство не содержит консервантов, поэтому при приготовлении раствора для инфузий необходимо соблюдать стандартные правила асептики.

#### Приготовление дозы 500 мг раствора для инфузий

Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона Доренема 500 мг растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида, осторожно встряхивают до образования однородной суспензии. Концентрация восстановленного раствора составляет приблизительно 50 мг/мл.

Полученную суспензию нельзя использовать для непосредственного введения!

Во избежание введения дозы меньше требуемой, приготовленная суспензия должна быть тщательно извлечена из флакона!



Полученную суспензию с помощью шприца переносят в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Концентрация приготовленного раствора составляет приблизительно 4,5 мг/мл.

Приготовление дозы 250 мг раствора для инфузий из флакона, содержащего 500 мг дорипенема

Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона Доренема 500 мг растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида, осторожно встряхивают до образования однородной суспензии. Концентрация восстановленного раствора составляет приблизительно 50 мг/мл.

*Полученную суспензию нельзя использовать для непосредственного введения!*

*Во избежание введения дозы меньше требуемой, приготовленная суспензия должна быть тщательно извлечена из флакона!*

Полученную суспензию с помощью шприца переносят в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Отбирают 55 мл раствора из инфузионного пакета и выбрасывают. Для инфузии используют оставшийся объем раствора, содержащий 250 мг дорипенема. Концентрация приготовленного раствора составляет приблизительно 4,5 мг/мл.

Условия хранения готовых растворов

Восстановленный раствор и раствор для инфузии хранению не подлежат и должны быть использованы непосредственно после приготовления. *Суспензию и инфузионный раствор Доренема нельзя замораживать!*

Инфузионные растворы, приготовленные с использованием 5% раствора глюкозы, не следует использовать при продолжительности инфузии Доренема, превышающей 1 час.

Инфузия

Инфузионные растворы лекарственного средства Доренем – прозрачные, бесцветные для всех применяемых по данной инструкции растворителей.

Совместимость Доренема с другими лекарственными средствами не была установлена.

Растворы лекарственного средства Доренем не следует смешивать или физически добавлять в растворы, содержащие другие лекарственные средства.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

**Побочное действие**

Безопасность дорипенема оценивалась в исследованиях II фазы и III фазы у 3142 пациентов (1817 из которых получали дорипенем). При применении 500 мг дорипенема каждые 8 часов нежелательные реакции были отмечены у 32% пациентов. Дорипенем был отменен по причине нежелательных реакций у 0,1% пациентов. Нежелательные реакции, которые привели к отмене дорипенема, включали тошноту (0,1%), диарею (0,1%), зуд (0,1%), вагинальный кандидоз (0,1%), повышение уровня печеночных ферментов (0,2%) и кожную сыпь (0,2%). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (10%), диарея (9%) и тошнота (8%).

Профиль безопасности дорипенема у 500 пациентов, получавших дорипенем по 1 г каждые 8 часов в виде 4-часовой инфузии в клинических испытаниях I, II и III фаз, соответствовал таковому у пациентов, получавших по 500 мг каждые 8 часов.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

*Инфекции и инвазии:* часто - кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - нейтропения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности; частота неизвестна - анафилактические реакции.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; нечасто - судорожные припадки.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто - флебит.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто - тошнота, диарея; нечасто - колит, вызванный *Clostridium difficile*.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышение уровня печеночных ферментов.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - зуд, сыпь; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

#### *Сообщение о нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

При возникновении каких-либо нежелательных реакций пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом или сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства. Сообщения о нежелательных реакциях позволяют получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

#### **Передозировка**

Отмечались случаи появления папуло-эритематозной сыпи у здоровых добровольцев, получавших 1-часовые инфузии дорипенема в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 10-14 дней. Папуло-эритематозная сыпь проходила в течение 10 дней после прекращения применения дорипенема.

В случае передозировки следует прекратить введение дорипенема и проводить симптоматическую терапию до полного выведения дорипенема из организма почками. При этом следует контролировать основные физиологические показатели и наблюдать за клиническим состоянием пациента. Дорипенем выводится из организма с помощью гемодиализа или непрерывной заместительной почечной терапии, однако в настоящее время нет достаточной информации о применении гемодиализа или непрерывной заместительной почечной терапии при передозировке дорипенема.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Дорипенем практически не подвергается метаболизму с участием цитохрома P450 (CYP450). В исследованиях *in vitro* влияния дорипенема на активность CYP450 не выявлено. Вероятность взаимодействия с лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием CYP450, мала.

Одновременное применение дорипенема и *вальпроевой кислоты* снижает концентрацию последней в плазме крови до уровня ниже терапевтического, что ведет к неадекватному контролю судорожной активности. Во время исследований взаимодействия было показано, что после одновременного применения вальпроевой кислоты и дорипенема концентрация вальпроевой кислоты в плазме снижалась значительно (AUC снизилась на 63%). Данный эффект развивался быстро. Так как пациентам были введены только 4 дозы дорипенема, нельзя исключить дальнейшее снижение уровня вальпроевой кислоты при более длительном совместном применении лекарственных средств. Снижение уровня вальпроевой кислоты отмечено при одновременном применении с другими карбапенемами. Снижение уровня вальпроевой кислоты на 60-100% достигалось в течение 2 дней. В подобных случаях следует рассматривать альтернативное антибактериальное или дополнительное противосудорожное лечение.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Пробенецид* конкурирует с дорипенемом при почечной канальцевой секреции и снижает почечный клиренс дорипенема. В исследованиях взаимодействия средняя АUC дорипенема при совместном применении с пробенецидом увеличилась на 75%. Совместное введение пробенецида и Доренема не рекомендуется. Не исключено взаимодействие с другими лекарственными средствами, элиминируемыми путем почечной канальцевой секреции.

**Условия хранения и срок годности**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

**Упаковка**

500 мг во флаконах для инъекций объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из коробочного картона или по 36 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению в коробке из коробочного картона (упаковка для стационаров).

**Информация о производителе**

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com