

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доренем, 500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дорипенем.

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Доренем показан для лечения следующих инфекций у взрослых (см. разделы 4.4 и 5.1):

- нозокомиальная пневмония (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию);
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыделительной системы.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доренем 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
Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию	500 мг или 1 г*	Каждые 8 часов	1 или 4**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	Каждые 8 часов	1
Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	Каждые 8 часов	1

*У пациентов с увеличенным почечным клиренсом (клиренс креатинина ≥ 150 мл/мин) и/или при инфекциях, вызванных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.), могут применяться 4-часовые инфузии по 1 г каждые 8 часов. Данный режим дозирования основан на данных фармакокинетики и фармакодинамики (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

**В соответствии с данными фармакокинетики и фармакодинамики, 4-часовая инфузия может быть более подходящей для лечения инфекций, вызванных менее чувствительными возбудителями (см. раздел 5.1). Данный режим дозирования следует также рассматривать в случае особо тяжелых инфекций.

Регистрация и сертификация
 КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Сроки хранения и использования приготовленных растворов указаны в разделе 6.3.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения дорипенемом, как правило, составляет 5-14 дней и должна определяться тяжестью, локализацией инфекции, видом возбудителя и клиническим ответом пациента на лечение. Обычная продолжительность терапии при нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, составляет 10-14 дней и часто находится в верхней части диапазона длительности лечения у пациентов, инфицированных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.) (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях продолжительность применения дорипенема не превышала 14 дней, безопасность более длительного применения не установлена. После начала лечения дорипенемом путем внутривенного введения возможен переход на соответствующую пероральную терапию для завершения курса лечения, как только будет установлено клиническое улучшение.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функций почек

У пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина от >50 мл/мин до ≤ 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина от ≥ 30 до ≤ 50 мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 часов (см. раздел 6.6). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 12 часов (см. раздел 6.6). У пациентов, получающих по 1 г каждые 8 ч в виде 4-часовой инфузии, дозу следует корректировать аналогичным образом (умеренная почечная недостаточность: 500 мг каждые 8 ч; тяжелая почечная недостаточность: 500 мг каждые 12 ч).

В связи с ограниченными клиническими данными и ожидаемым повышенным воздействием дорипенема и его метаболита (дорипенем-М-1) Доренем следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Пациенты, находящиеся на диализе

Рекомендации по дозированию и применению Доренема для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в следующей таблице.

Непрерывная заместительная терапия	Оцененный клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Частота введения	Время инфузии ^{1,2} , 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

НВВГФ: непрерывная вено-венозная гемофильтрация; НВВГДФ: непрерывная вено-венозная гемофильтрация; МИК: минимальная ингибирующая концентрация.

¹У 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 у пациентов с острой почечной недостаточностью.

²У пациентов с хроническим нарушением функции почек и находящихся на длительной заместительной терапии возможно проведение 1- или 4-часовой инфузии. Согласно данным фармакокинетики и фармакодинамики, 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 минимальную ингибирующую концентрацию ($\%T > \text{МИК}$) (см. раздел 5.1).

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 (см. разделы 4.4 и 5.2). 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 (см. раздел 4.4).

В настоящее время нет достаточной информации для формулирования рекомендаций для пациентов, находящихся на других видах диализа (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушениями функций печени
Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется, за исключением случаев умеренной или тяжелой почечной недостаточности (см. *Пациенты с нарушениями функций почек* выше и раздел 5.2).

Дети

По причине недостаточного количества данных по эффективности и безопасности, назначение Доренема детям до 18 лет не рекомендовано.

Способ применения

Доренем следует восстановить и затем дополнительно разбавить (см. раздел 6.6), а затем вводить внутривенно в течение 1 или 4 часов.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу.

Гиперчувствительность к другим антибактериальным препаратам группы карбапенемов.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

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

Следует обратить особое внимание на выбор антибиотика и применяемую дозу при лечении пациентов с поздним началом вентилятор-ассоциированной пневмонии (>5 дней госпитализации), а также в других случаях возникновения нозокомиальной пневмонии, когда подозревается или подтверждается инфицирование возбудителями со сниженной чувствительностью, такими как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. (см. разделы 4.2 и 5.1).

При подозрении или подтверждении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, одновременно с применением дорипенема по одобренным показаниям может назначаться применение аминогликозидов (см. раздел 4.1).

Гиперчувствительность

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 в анамнезе. В случае возникновения реакции гиперчувствительности сразу же отменить лекарственный препарат и провести соответствующую терапию. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии.

Судорожные припадки

Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорожных припадков (см. раздел 4.8). 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.

Псевдомембранозный колит

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может возникать при лечении практически всеми антибактериальными препаратами и варьироваться по степени тяжести от легкой до угрожающей жизни. Необходимо учитывать возможность развития этого осложнения при возникновении диареи у пациента, получающего Доренем (см. раздел 4.8).

Чрезмерный рост невосприимчивых бактерий

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. При развитии суперинфекции, следует принять соответствующие меры. Следует избегать длительного применения дорипенема.

Лекарственное взаимодействие с вальпроевой кислотой

Не рекомендуется одновременное применение дорипенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия (см. раздел 4.5).

Пневмонит при ингаляционном применении

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

Непрерывная заместительная почечная терапия

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 (см. разделы 4.2 и 5.2).

Описание популяции пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях

В двух клинических исследованиях, проведенных у пациентов с нозокомиальной пневмонией (N=979), у 60% пациентов, получавших дорипенем, была диагностирована вентилятор-ассоциированная пневмония. Из них у 50% вентилятор-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 интраабдоминальными инфекциями (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 послеоперационном 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, о пациентах, получавших иммуносупрессивную терапию, и о пациентах с тяжелой степенью нейтропении, поскольку эти группы пациентов были исключены из фазы III исследований.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 препаратами, метаболизирующимися с участием CYP450, мала (см. раздел 5.2).

Показано, что одновременное применение дорипенема и *вальпроевой кислоты* значительно 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 препаратов. 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.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о воздействии дорипенема в период беременности ограничены. Данных исследований на животных относительно влияния дорипенема на беременность/эмбриональное или постнатальное развитие недостаточно (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Дорипенем не должен использоваться при беременности, исключая случаи крайней необходимости.

Кормление грудью

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

Фертильность

Клинические данные о влиянии дорипенема на фертильность у мужчин и женщин отсутствуют. Внутривенное введение дорипенема в дозах до 1 г/кг/сутки (на основании AUC, 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.

4.7. 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 на лекарственный препарат предполагается, что дорипенем не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

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.

Сводный список нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Анафилактические реакции (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Нечасто	Судорожные припадки (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Флебит
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота, диарея
	Нечасто	<i>C. difficile</i> колит (см. раздел 4.4)

Регистрация и стандартизация

КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +78005509903

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7(7172)789911

Электронная почта: farm@dari.kz

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

Республика Армения

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

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

Телефон: (+37410)231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+37410) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+37410) 200505, (+37496) 220505

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

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: +996(312)219278

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Наблюдались случаи появления папуло-эритематозной сыпи 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.

Лечение

В случае передозировки следует прекратить введение дорипенема и проводить поддерживающую терапию до его полного выведения 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 (см. раздел 5.2). 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 препараты системного действия. Другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Карбапенемы.

Код АТХ: J01DH04.

Механизм действия

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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 нозокомиальной 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 $50\%T > \text{МИК}$ 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; исключения 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 препаратов, включая карбапенемы, при применении дорипенема отмечалась селекция резистентных бактериальных штаммов.

Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные минимальные ингибирующие концентрации (МИК) дорипенема.

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
Не видоспецифические пограничные концентрации	≤ 1	> 4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Определяется по чувствительности к метициллину	
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 4
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1	> 4
<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> кроме	≤ 1	> 1
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	> 1
<i>Enterococcus</i> spp.	Несоответствующая мишень	
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1	> 1
<i>N. gonorrhoeae</i>	Недостаточно доказана эффективность	
Anaerobes	≤ 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. При необходимости, если эффективность лекарственного препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Приведенная ниже информация дает лишь приблизительное представление о вероятности будет ли микроорганизм чувствителен к дорипенему или нет.

Обычно чувствительные виды:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis ^{*,#},

Staphylococcus aureus (только штаммы, чувствительные к метициллину) ^{*,^},

Staphylococcus spp. (только штаммы, чувствительные к метициллину) [^],

Streptococcus pneumoniae ^{*},

Streptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы:

Citrobacter diversus,

Citrobacter freundii,

Enterobacter aerogenes,

Enterobacter cloacae ^{*},

Haemophilus influenzae ^{*},

Escherichia coli ^{*},

Klebsiella pneumoniae ^{*},

Klebsiella oxytoca,

Morganella morganii,

Proteus mirabilis ^{*},

Proteus vulgaris,

Providencia rettgeri,

Providencia stuartii,

Salmonella spp.,

Serratia marcescens,

Shigella spp.

Анаэробы:

Bacteroides fragilis ^{*},

Bacteroides caccae ^{*},

Bacteroides ovatus,

Bacteroides uniformis ^{*},

Bacteroides thetaiotaomicron ^{*},

Bacteroides vulgatus ^{*},

Bilophila wadsworthia,

Peptostreptococcus magnus,

Peptostreptococcus micros ^{*},

Porphyromonas spp.,

Prevotella spp.,

Sutterella wadsworthensis.

Виды, которые могут иметь приобретенную резистентность:

Acinetobacter baumannii ^{*},

Acinetobacter spp.,

Burkholderia cepacia ^{#+},

Pseudomonas aeruginosa ^{*}.

Резистентные виды:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecium.

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia,

Legionella spp.

СООО "ТрайплФарм"
Регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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

^{#+}Виды, обладающие природной промежуточной чувствительностью.

*Виды с > 50% приобретенной резистентностью.

^Все метициллинрезистентные стафилококки следует рассматривать как устойчивые к дорипенему

Данные клинических исследований

Вентилятор-ассоциированная пневмония

Исследование с участием 233 пациентов с поздним началом вентилятор-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%]).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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, ретроперитонеальной жидкости, ткани предстательной железы, ткани желчного пузыря и мочу.

Биотрансформация

Метаболизм дорипенема в микробиологически неактивный метаболит с открытым кольцом (дорипенем-М-1) происходит преимущественно под действием дегидропептидазы-1. 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.

Элиминация

Дорипенем выводится в основном почками в неизменном виде. У здоровых молодых добровольцев средний конечный период полувыведения дорипенема составляет около 1 ч, а клиренс из плазмы составляет 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 канальцевой секреции и реабсорбции. У здоровых молодых добровольцев, получавших 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 меченого 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.

Почечная недостаточность

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 ≤ 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.

Пациенты, находящиеся на диализе

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 гемофильтрации (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, получавших 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 антимикробной. 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 (см. раздел 4.2).

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 фармакокинетику дорипенема.

Пациенты пожилого возраста

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 (см. раздел 4.2).

Половые различия

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

Расовая принадлежность

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

5.3. Данные доклинической 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Хранение восстановленного/разбавленного раствора:

Восстановленный раствор с использованием 0,9% раствора натрия хлорида сохраняет свою стабильность в течение 1 часа при температуре не выше 25 °С.

Восстановленный раствор с использованием воды для инъекций необходимо использовать немедленно после приготовления.

Суспензию и инфузионный раствор Доренема нельзя замораживать! Инфузионные растворы, приготовленные с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, не следует использовать при продолжительности инфузии Доренема, превышающей 5 часов и при температуре выше 25°C.

Инфузионные растворы, приготовленные с использованием 5% раствора глюкозы, не следует использовать при продолжительности инфузии Доренема, превышающей 2 часа, и при температуре выше 25°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1 или 5 флаконов вместе с листком-вкладышем в пачке из коробочного картона или по 36 флаконов вместе с листком-вкладышем в коробке из коробочного картона (упаковка для стационаров).

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

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

Приготовление дозы 500 мг раствора для инфузий

1. Для приготовления раствора для инфузий к содержимому флакона Доренема 500 мг добавляют 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.

2. Полученную суспензию нельзя использовать для непосредственного введения! Во избежание введения дозы меньше требуемой, приготовленная суспензия должна быть тщательно извлечена из флакона!

3. 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

1. Для приготовления раствора для инфузий к содержимому флакона Доренема 500 мг добавляют 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.

2. Полученную суспензию нельзя использовать для непосредственного введения! Во избежание введения дозы меньше требуемой, приготовленная суспензия должна быть тщательно извлечена из флакона!

3. 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.

Растворы

Инфузионные растворы лекарственного препарата Доренем – прозрачные, бледно-желтого цвета для всех применяемых по данной инструкции растворителей.

Совместимость Доренема с другими лекарственными препаратами не была установлена.

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

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть уничтожены в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл.

Тел./факс: (+375) 1774 43 181

Электронная почта: triplepharm@gmail.com, gvp.triplepharm@gmail.com.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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