

## Дорипрекс



### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Дорипенем](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Порошок для приготовления раствора для инфузий** от белого до почти белого или слегка желтоватого цвета, кристаллический; при добавлении препарата к 10 мл воды д/и образуется однородная суспензия белого или почти белого цвета, свободно проходящая в шприц через иглу №0840.

	<b>1 фл.</b>
дорипенем (в форме дорипенема моногидрата)	500 мг

Флаконы бесцветного стекла объемом 20 мл (1) - пачки картонные.

Флаконы бесцветного стекла объемом 20 мл (10) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Синтетический антибиотик из группы карбапенемов широкого спектра действия, близкий по структуре к другим бета-лактамам антибиотикам. Дорипенем *in vitro* активен в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом он в 2-4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Дорипенем оказывает бактерицидное действие за счет нарушения биосинтеза клеточной стенки бактерий. Он инактивирует большое число важных пенициллин-связывающих белков (ПСБ), что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий и последующей гибели бактериальных клеток. Дорипенем обладает наибольшим аффинитетом в отношении ПСБ *Staphylococcus aureus*. В клетках *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* дорипенем прочно связывается с ПСБ, который участвует в поддержании формы бактериальной клетки.

Опыты *in vitro* показали, что дорипенем уменьшает активность других антибиотиков незначительно, другие антибиотики не уменьшают активность дорипенема. Описаны аддитивная активность или слабый синергизм с амикацином и левофлоксацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а также с даптомицином, линезолидом, левофлоксацином и ванкомицином в отношении грамположительных бактерий.

**Механизмы резистентности** бактерий к дорипенему включают инактивацию препарата мутантными или приобретенными (ПСБ) ферментами, гидролизующими карбапенемы, снижение проницаемости наружной мембраны и активный выброс дорипенема из бактериальных клеток. Дорипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, которые продуцируют грамположительные и грамотрицательными бактериями; исключение составляют относительно редкие β-лактамазы, способные гидролизовать дорипенем.

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может варьировать в разных географических регионах и в разное время, поэтому очень важно наличие информации о структуре местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях необходимости следует обратиться за консультацией к микробиологам, если структура местной резистентности такова, что целесообразность применения конкретного препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекции, вызывает сомнения.

Препарат активен в отношении *аэробных грамположительных бактерий*: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus haemolyticus* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Streptococcus agalactiae* (включая штаммы, резистентные к макролидам), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину или цефтриаксону), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (включая штаммы, умеренно чувствительные и резистентные к пенициллину); *аэробных грамотрицательных бактерий*: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii* (включая штаммы, резистентные к цефтазидиму), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* (включая штаммы, резистентные к цефтазидиму), *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, или резистентные к ампициллину штаммы, которые не вырабатывают β-лактамазы), *Escherichia coli* (включая штаммы, резистентные к левофлоксацину и штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра), *Klebsiella pneumoniae*\* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), *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, резистентные к цефтазидиму), *Shigella spp.*; *анаэробных бактерий*: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophora wadsworthia*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Suterella wadsworthia*.

К препарату устойчивы *аэробные грамположительные бактерии*: стафилококки, резистентные к метициллину, *Enterococcus faecium*; *аэробные грамотрицательные бактерии*: *Stenotrophomonas maltophilia*; приобретенную резистентность могут иметь и *Burkholderia cepacia*.

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

### Фармакокинетика

#### Распределение

$C_{max}$  и AUC изменяются линейно в диапазоне доз от 500 мг до 1 г при в/в инфузии в течение 1 или 4 ч. Средние концентрации в плазме (мг/л) дорипенема после одной 1-часовой и 4-часовой в/в инфузии 500 мг и одной 4-часовой инфузии 1 г показаны ниже в таблице.

Средние концентрации дорипенема в плазме после введения одной дозы:

Время от начала инфузии (ч)	Доза и длительность инфузии		
	500 мг в течение 1 ч	500 мг в течение 4 ч	1 г в течение 4 ч
0.5	20.2	4.01	7.80
1	20.9	5.70	11.6
2	6.13	7.26	15.1
3	2.69	8.12	16.9
4	1.41	8.53	18.3
6	0.45	1.43	2.98
7	--	0.78	1.66
8	0.13	--	--
9	--	0.28	0.55

У пациентов с нормальной функцией почек не обнаружено признаков кумуляции дорипенема после многократных в/в инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 ч на протяжении 7 - 10 дней.

Связывание дорипенема с белками плазмы в среднем составляет 8.1% и не зависит от его концентрации в плазме крови.  $V_d$  равен приблизительно 16.8 л, что близко к объему внеклеточной жидкости у человека (18.2 л). Дорипенем хорошо проникает в ткани матки, предстательной железы, желчного пузыря и мочу, а также ретроперитонеальную жидкость, достигая там концентраций, превышающих МИК.

#### Метаболизм

Активное вещество биотрансформируется в микробиологически неактивный метаболит преимущественно под действием дегидропептидазы-I.

## Дорипрекс

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

In vitro наблюдался метаболизм дорипенема под действием изоферментов системы CYP450 и других ферментов, как в присутствии, так и в отсутствии НАДФ.

### Выведение

Дорипенем выводится в основном почками в неизменном виде. У здоровых молодых взрослых конечный  $T_{1/2}$  дорипенема 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 после однократного приема дорипенема в дозе 500 мг 71% дозы обнаружено в моче в виде неизменного дорипенема и 15% - в виде метаболита с раскрытым циклом соответственно. После введения здоровым взрослым молодого возраста одной дозы (500 мг) радиоактивно меченного дорипенема в кале было обнаружено менее 1% общей радиоактивности.

### Фармакокинетика в особых клинических случаях

После введения дорипенема в дозе 500 мг однократно пациентам с нарушениями функции почек AUC увеличивается по сравнению с AUC у здоровых людей с нормальной функцией почек (КК  $\geq 80$  мл/мин):

Степень почечной недостаточности	КК (мл/мин)	Увеличение AUC
легкая	51 - 79	в 1.6 раза
средняя	31 - 50	в 2.8 раза
тяжелая	$\geq 80$	в 5.1 раза

Дозу дорипенема следует снижать у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции почек.

В настоящее время нет данных о фармакокинетике дорипенема у пациентов с нарушениями функции печени. Дорипенем практически не подвергается метаболизму в печени, поэтому предполагается, что заболевания печени не оказывают влияния на его фармакокинетику.

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

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

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

## Показания к применению:

- внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с ИВЛ;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит, в т.ч. с сопутствующей бактериемией.

## Относится к болезням:

- [Инфекции](#)
- [Пиелит](#)
- [Пиелонефрит](#)
- [Пневмония](#)

## Противопоказания:

- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим препаратам группы карбапенемов, а также к бета-лактамам антибиотикам.

## Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в.

Рекомендуемый способ применения и дозы дорипенема для **взрослых**:

Доза	Частота инфузий	Время инфузии (ч)	Длительность терапии**
<i>Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с ИВЛ</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7 – 14 дней**
<i>Осложненные интраабдоминальные инфекции</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1	5 – 14 дней**
<i>Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней** <sup>1</sup>

\*для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 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).

<sup>1</sup> у пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

У пациентов с нарушениями функции почек при КК >50 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК от ≥30 до ≤50 мл/мин) препарат вводят в дозе 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК от >10 до <30 мл/мин) препарат вводят в дозе 250 мг каждые 12 ч.

Дорипенем удаляется из крови при гемодиализе; в настоящее время нет достаточной информации для формулирования рекомендаций для **пациентов, находящихся на диализе**.

У **пациентов пожилого возраста**, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** нет необходимости в коррекции дозы.

### Правила приготовления и введения раствора

Для приготовления раствора для инфузий, содержащего 500 мг дорипенема, порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды д/и или 0.9% раствора хлорида натрия (физиологический раствор). Визуально проверяют суспензию на наличие в ней механических включений (данная готовая суспензия не используется для прямого введения). Готовую суспензию при помощи шприцевой инъекции и добавляют в инфузионный пакет, содержащий 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения.

Для приготовления раствора для инфузий, содержащего 250 мг дорипенема, для пациентов с умеренным или тяжелым нарушениями функции почек, порошок дорипенема растворяют в 10 мл стерильной воды д/и или 0.9% раствора хлорида натрия (физиологический раствор). Визуально проверяют суспензию на наличие в ней механических включений (данная готовая суспензия не используется для прямого введения). Готовую суспензию добавляют в инфузионный пакет шприцевой инъекцией, содержащий 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы, и аккуратно перемешивают до полного растворения. Отбирают 55 мл раствора из инфузионного пакета и выбрасывают (в оставшемся объеме раствора содержится 250 мг дорипенема).

Инфузионные растворы препарата Дорипрекс варьируют от прозрачного и бесцветного до прозрачного и слегка желтоватого раствора. Возможные различия в цветности раствора не влияют на качество продукта. Инфузионный раствор перед введением визуально проверяют на отсутствие механических включений и при обнаружении последних отбраковывают.

## Побочное действие:

Самыми частыми нежелательными эффектами были головная боль (10%), диарея (9%) и тошнота (8%).

Определение частоты нежелательных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000,

<1/100); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1000); очень редко ( $\geq 1/100\ 000$ , <1/10 000).

*Со стороны ЦНС:* очень часто - головная боль.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - флебит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов; иногда - колит, вызванный *Clostridium difficile*.

*Дерматологические реакции:* часто - зуд, сыпь.

*Аллергические реакции:* иногда - анафилактический шок.

*Прочие:* часто - кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз.

### **В период пострегистрационного применения**

*Со стороны системы кроветворения:* иногда - нейтропения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции: очень редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Невозможно установить относительную частоту этих реакций в связи с тем, что врачи при сообщении о данных побочных эффектах не указывали число пациентов, получавших дорипенем.

## **Передозировка:**

Случаев передозировки дорипенема не описано. В случае передозировки следует прекратить введение препарата и проводить симптоматическую терапию до полного выведения дорипенема почками. При этом следует контролировать клиническое состояние пациента.

Дорипенем удаляется из организма с помощью гемодиализа, однако в настоящее время не описано ни одного случая применения гемодиализа при передозировке дорипенема.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Данные, касающиеся применения дорипенема у небольшого числа беременных женщин, свидетельствуют о том, что препарат не оказывает негативного влияния на беременность, а также на здоровье плода и новорожденного. Необходима осторожность при лечении препаратом Дорипрекс беременных женщин.

При необходимости применения препарата Дорипрекс в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

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

Пробенецид конкурирует с дорипенемом за секрецию почечными канальцами и снижает почечный клиренс дорипенема. Пробенецид увеличивает AUC дорипенема на 75% и  $T_{1/2}$  из плазмы - на 53%. Поэтому не рекомендуется одновременно применять пробенецид и Дорипекс.

Дорипенем не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450, и поэтому, скорее всего, не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются данной ферментной системой. По результатам исследований *in vitro*, дорипенем не обладает способностью индуцировать активность ферментов.

У здоровых добровольцев дорипенем снижал концентрацию вальпроевой кислоты в плазме до субтерапевтического уровня (значение AUC уменьшалось на 63%), что также согласуется с результатами, полученными для других карбапенемов. Фармакокинетика дорипенема при этом не изменялась. При одновременном применении дорипенема и вальпроевой кислоты или вальпроата натрия следует проводить мониторинг концентрации последних и рассмотреть возможность назначения другого лечения.

### *Фармацевтическая совместимость*

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением стерильной воды д/и, 0.9% раствора хлорида натрия для инъекций (физиологический раствор) или 5% раствора глюкозы.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

## Дорипрекс

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотики, могут возникать серьезные, иногда с летальным исходом, реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо подробно расспросить о том, были 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 ГКС и прессорных аминов (адреналина), а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, в/в введение жидкостей, а также при необходимости - введение антигистаминных препаратов и поддержание проходимости дыхательных путей.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может возникать при лечении почти всеми антибактериальными препаратами и варьировать от легкого до угрожающего жизни. Именно поэтому необходимо помнить об этом осложнении, если у пациента, получающего дорипенем, возникает диарея.

Следует избегать длительного применения дорипенема для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов.

Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. При этом 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.

### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Исследования по оценке влияния дорипенема на указанные функции не проводились. Предполагается, что дорипенем, скорее всего, не влияет на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами.

### **Применение в пожилом возрасте**

У **пациентов пожилого возраста**, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется.

### **Применение в детском возрасте**

Препарат противопоказан детям до 18 лет.

## **Условия хранения:**

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°C.

*Условия хранения готового раствора:* после добавления к порошку дорипенема стерильной воды д/и или 0.9% раствора хлорида натрия для инъекций (физиологический раствор) суспензию можно хранить во флаконе в течение 1 ч перед ее разведением инфузионным раствором.

<b>Растворитель</b>	<b>Сохранение раствором стабильности при 15-25°C</b>	<b>Сохранение раствором стабильности при 2-8°C (в холодильнике)</b>
Физиологический раствор	12	72*
5% раствор глюкозы**	4	48*

\*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 допустимое время хранения в холодильнике.

\*\*5% раствор глюкозы не должен использоваться для инфузий длительностью более 1 ч.

## **Срок годности:**

2 года.

## **Условия отпуска в аптеке:**

## **Дорипрекс**

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

---

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Doripreks>