Дорипрекс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дорипенем

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

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.

	1 фл.
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-лактамным 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 цефалоспориназы, которые продуцируют грамположительные и грамотрицательными бактерии; 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 pneumonia* (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 maltophila; 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:

	Доза и длительность инфузии		
	500 мг в течение 1 ч	**500 мг в течение 4 ч**	**1 г в течение 4 ч**
Время от начала инфузии (ч)	**Средняя концентрация в плазме (мг/л)**		
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.

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 неизмененном 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 неизмененного 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 ≥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	≥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-лактамным 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**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с ИВЛ			
500 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7 – 14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции			
500 мг	каждые 8 ч	1	5 – 14 дней**
Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит			
500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**[1]

*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).

[1] 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 (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (≥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 семинатрия 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:

У пациентов, получающих бета-лактамные 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-лактамные 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 способности 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°С.

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.

Растворитель	**Сохранение раствором стабильности при 15-25°С**	**Сохранение раствором стабильности при 2-8°С (в холодильнике)**
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:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Doripreks