

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДОРІБАКС
DORIBAX®

Склад.

діюча речовина: 1 флакон містить дорипенему моногідрату 500 мг (у перерахунку на безводну речовину).

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Інфекції, спричинені штамами бактерій, чутливими до дорипенему, такі як нозокоміальна пневмонія, включаючи пневмонію, що пов'язана зі штучною вентиляцією легень, ускладнені інтраабдомінальні інфекції, ускладнені інфекції сечового тракту, включаючи ускладнений та неускладнений пієлонефрит і випадки із супутньою бактеріємією.

Протипоказання.

Дорібакс протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до Дорібаксу або інших карбопенемів, а також пацієнтам, у яких були зареєстровані анафілактичні реакції на бета-лактамі антибіотики.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням слід зробити шкірні проби на переносимість препарату.

Необхідно відібрати відповідні зразки для проведення бактеріологічного дослідження з метою виділення збудників, їхньої ідентифікації та визначення їх чутливості до Дорібаксу. За відсутності таких даних емпіричний вибір препаратів слід проводити на основі місцевих епідеміологічних даних і місцевої структури чутливості патогенів.

Необхідно керуватися офіційними рекомендаціями щодо застосування антибактеріальних препаратів.

Рекомендовані дози і спосіб застосування наведені у таблиці:

Інфекції	Доза	Частота інфузій	Час інфузій (години)	Тривалість терапії
Нозокоміальна пневмонія, включаючи пневмонію, що пов'язана із ШВЛ	500 мг	Кожні 8 год	1 або 4 г*	7 – 14 днів**
Ускладнена інтраабдомінальна інфекція	500 мг	Кожні 8 год	1	5 – 14 днів**
Ускладнена інфекція сечового тракту, включаючи пієлонефрит	500 мг	Кожні 8 год	1	10 днів **§

* Для лікування пацієнтів з нозокоміальною інфекцією рекомендуються 1-годинні інфузії. За наявності ризику інфікування менш чутливими патогенами рекомендуються 4-годинні інфузії.

** Тривалість терапії включає можливий перехід на відповідну пероральну терапію після, як мінімум, 3-денної парентеральної терапії, що привела до клінічного покращання.

§ У пацієнтів із супутньою бактеріємією тривалість терапії може досягати 14 днів.

Дорібакс вводять у вигляді 1 - або 4 - годинних інфузій.

Обмежений досвід 4-годинних інфузій 1 г Дорібаксу кожні 8 год показав, що ця доза переноситься добре. Переносимість цієї дози не вивчали у пацієнтів з порушенням функції нирок і тому її не слід призначати таким пацієнтам.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну 50 мл/хв дозу коригувати не потрібно.

У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від ≥ 30 до ≤ 50 мл/хв) доза Дорібаксу повинна становити 250 мг кожні 8 год.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від > 10 до < 30 мл/хв) доза Дорібаксу має становити 250 мг кожні 12 год.

Пацієнти, що знаходяться на діалізі:

Дорібакс видаляється з крові при гемодіалізі; разом з тим, немає достатньої інформації для формулювання рекомендацій щодо пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі.

Пацієнти літнього віку.

Не потрібно коригувати дозу у літніх пацієнтів з нормальною (для їх віку) функцією нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Не потрібно коригувати дозу.

Побічні реакції.

Небажані реакції, які спостерігалися в клінічних дослідженнях

Частота небажаних реакцій Дорібаксу (500 мг кожні 8 год) склала 32 %. Дорібакс був відмінений через небажані реакції у 0,1 % пацієнтів. Небажаними реакціями, що призвели до відміни Дорібаксу були нудота (0,1 %), діарея (0,1 %), свербіж (0,1 %), грибові інфекції вульви (0,1 %), підвищення рівня печінкових ферментів (0,2 %) та шкірні висипання (0,2 %).

Найчастішими небажаними реакціями були головний біль (10 %), діарея (9 %) та нудота (8 %).

Частоту небажаних реакцій класифікували так: дуже часто = $\geq 1/10$; часто = $\geq 1/100 - < 1/10$; нечасто = $\geq 1/1000 - < 1/100$; рідко $\geq 1/10000 - < 1/1000$.

Нервова система.

Дуже часто: головний біль.

Судинна система.

Часто: флебіт.

Шлунково-кишкова система.

Часто: нудота, діарея.

Нечасто: коліт, спричинений *Clostridium difficile*.

Шкіра та підшкірні тканини.

Часто: свербіж, висипання.

Інфекції та інвазії.

Часто: кандидоз ротової порожнини, грибові інфекції вульви.

Імунна система.

Нечасто: реакції гіперчутливості.

Гепатобілярна система.

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів.

Інформація про небажані реакції, наведена у спонтанних повідомленнях.

У період пострегістраційного застосування Дорібаксу спостерігалися такі побічні реакції: анафілаксія.

Про цю реакцію лікарі повідомляли добровільно, не вказуючи кількість пацієнтів, тому неможливо встановити її відносну частоту.

Передозування.

Немає жодного повідомлення про передозування. У випадку передозування слід зупинити введення Дорібаксу і здійснювати підтримуючі заходи до його елімінації нирками. Дорібакс видаляється з організму шляхом гемодіалізу, однак не описано жодного випадку застосування гемодіалізу при передозуванні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх клінічних даних застосування Дорібаксу у вагітних жінок. Дослідження на тваринах не показали прямого або непрямого негативного впливу на вагітність, зародковий/ембріональний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Невідомо, чи здатний Дорібакс проникати в грудне молоко. Дослідження на тваринах показали екскрецію Дорібаксу в молоко. Тому продовження терапії Дорібаксом під час годування груддю слід розглядати лише у тих випадках, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для дитини.

Діти.

Немає досвіду застосування препарату у дітей.

Особливості застосування.

У пацієнтів, які отримують бета-лактамі антибіотики, можуть виникати серйозні, а іноді летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції). Перед початком лікування Дорібаксом пацієнта необхідно розпитати про те, чи були у нього реакції гіперчутливості на інші карбіпенеми або бета-лактамові антибіотики. У пацієнтів, які мали раніше такі реакції, Дорібакс слід застосовувати з обережністю. У випадку виникнення реакції гіперчутливості на Дорібакс його необхідно відразу ж відмінити і провести відповідне лікування. Серйозні гострі реакції гіперчутливості (анафілактичні) потребують невідкладної терапії адреналіном та вжиття інших екстрених заходів, включаючи оксигенотерапію, внутрішньовенне введення рідини, антигістамінних засобів, кортикостероїдів, пресорних амінів і підтримання прохідності дихальних шляхів.

У клінічних дослідженнях, що стосувались нозокоміальної пневмонії (979 пацієнтів), у 60 % придатних для клінічної оцінки пацієнтів мала місце пневмонія, пов'язана із ШВЛ. Серед пацієнтів, які знаходились на ШВЛ, у 50 % була пізня інфекція (що виникла через 5 днів і більше після початку ШВЛ) і стан 52 % пацієнтів оцінювався за шкалою APACHE II вище, 15 балів.

У клінічних випробуваннях, що стосувались ускладнених інтраабдомінальних інфекцій (946 пацієнтів), найчастішою інфекцією у пацієнтів, котрі лікувалися Дорібаксом і відносно яких біли одержані мікробіологічні дані, були ускладнений апендицит з локалізованим перитонітом (35 %). Інші інфекції включали апендицит з генералізованим перитонітом (28 %), ускладнений холецистит (5 %), перфорацію товстої кишки (20 %) та інфекції іншої локалізації (12 %).

Загалом, у 150 з 325 (46 %) пацієнтів, які лікувалися Дорібаксом, які були придатні для мікробіологічної оцінки, мав місце генералізований перитоніт, і стан 11 % пацієнтів оцінювався за шкалою APACHE II більше 10 балів.

У клінічних дослідженнях, що стосувались ускладнених інфекцій сечових шляхів (1179 пацієнтів), у 52 % пацієнтів, що лікувалися Дорібаксом, які були придатні для мікробіологічної оцінки, мали місце ускладнені інфекції нижнього відділу сечового тракту і у 48 % був піелонефрит, у тому числі ускладнений у 16 % пацієнтів. У 9 % пацієнтів була супутня бактеріємія.

Псевдомембранозний коліт, спричинений *C. Difficile*, може виникати при лікуванні майже всіма антибактеріальними препаратами і варіювати від легкого до загрозливого життя. Тому необхідно пам'ятати про це ускладнення, якщо у пацієнта, який отримує Дорібакс, виникає діарея.

Тривалого лікування Дорібаксом слід уникати, щоб запобігти надмірному розмноженню резистентних мікроорганізмів.

При дослідженні інгаляційного застосування виникав пневмоніт. Дорібакс не слід вводити таким шляхом.

Приготування розчину

Порошок Дорібаксу розчиняють у 10 мл стерильної води для ін'єкцій або 0,9 % розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин) і збовтують до одержання суспензії. Готову суспензію додають до 100 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози, і перемішують до повного розчинення.

Для приготування дози 250 мг для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю готову суспензію (500 мг) додають до порожнього стерильного 100 мл інфузійного пакету або флакону; потім додають 90 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози і перемішують до повного розчинення. Переносять 50 мл цього розчину до іншого порожнього стерильного інфузійного пакету або флакону для забезпечення 250 мг дози.

Невикористаний розчин або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих правил.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або при роботі з технікою.

Не було проведено досліджень щодо оцінки впливу Дорібаксу на здатність керувати автомобілем і роботу з технікою.

Не очікується, що Дорібакс впливатиме на керування автомобілем та роботу з технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид конкурує з Дорібаксом за каналцеву секрецію і знижує нирковий кліренс Дорібаксу, збільшуючи площу під фармакокінетичною кривою (AUC) і період напіввиведення з плазми. Одночасне застосування Дорібаксу і пробенециду не рекомендується.

Карбопенеми можуть знижувати рівень вальпроєвої кислоти у сироватці. Сироваткову концентрацію вальпроєвої кислоти слід контролювати при одночасному застосуванні Дорібаксу і вальпроєвої кислоти.

Дорібакс не інгібує основні ізоферменти системи цитохрому P₄₅₀. Дорібакс швидше за все не взаємодіє з препаратами, що метаболізуються цим шляхом. Дорібакс не має здатності індукувати ферменти.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дорібакс - це синтетичний карбопенемовий антибіотик широкого спектра дії, структурно близький до інших бета-лактамних антибіотиків. Дорібакс має сильну активність *in vitro* проти аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій. У порівнянні з імпієномом та меропієномом він у 2 - 4 рази активніший щодо *P. aeruginosa*.

Механізм дії:

Дорібакс чинить бактерицидну дію шляхом інгібування біосинтезу бактеріальної клітинної стінки. Дорібакс інактивує багато важливих пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), що призводить до інгібування синтезу клітинної стінки і наступної загибелі клітин. Найбільший афінітет відносно ПЗБ *S. aureus* 1, 2 і 4. У клітинах *E. coli* та *P. aeruginosa* Дорібакс міцно зв'язується з ПЗБ 2, який бере участь у підтриманні форми бактеріальної клітини, а також з ПЗБ 3 і 4.

Дослідження *in vitro* показали, що Дорібакс слабо пригнічує дію інших антибіотиків, а також не пригнічується іншими антибіотиками. Описані адитивна активність або слабкий синергізм з амікацином і левофлоксацином відносно *P. aeruginosa* і відносно грампозитивних бактерій з даптоміцином, левофлоксацином та ванкоміцином.

Співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки.

Доклінічні дослідження співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) показали, що як і у інших бета-лактамових антибіотиків, час, протягом якого концентрація Дорібаксу в плазмі перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (%T МІК) відносно інфікуючого патогену, краще за все корелює з його ефективністю. Значення співвідношення ФК/ФД значно не залежить від родів та видів бактерій або резистентності бактерій до антибіотиків інших класів. У моделі нейтропенії у мишей %T МІК Дорібаксу варіювала від 12 % до 29 % відносно бактеріостатичного ефекту; від 21 % до 36 % для зниження кількості бактерій на 1 log₁₀ і від 27 % до 43 % для зниження кількості бактерій на 2 log₁₀. Час, протягом якого концентрація Дорібаксу перевищувала МІК, необхідне для виявлення його бактеріостатичного ефекту відносно *P. aeruginosa* і для зниження кількості бактерій на 1 log₁₀ склав 23 і 28 % відповідно.

Консервативна оцінка %T МІК дорівнює 35-40% була використана у дослідженнях фази 3 з метою вибору доз препарату для лікування нозокоміальної пневмонії, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій та ускладнених інфекцій сечового тракту. Моделювання за методом Монте-Карло з використанням даних щодо чутливості патогенів, одержаних у завершених дослідженнях фази 3 і даних про популяційну фармакокінетику, показало, що цільові 35 % T МІК були досягнуті більше, як у 90 % пацієнтів з нозокоміальною пневмонією, ускладненими інфекціями сечового тракту та ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, незалежно від функції нирок.

Збільшення часу інфузії Дорібаксу до 4 год забезпечує максимальний %T МІК для конкретної дози і є основою для рекомендації проведення 4-годинних інфузій у пацієнтів з нозокоміальною пневмонією, включаючи пневмонію, пов'язану зі ШВЛ, за наявності ризику, що дана інфекція спричинена менш чутливими патогенами. Результати моделювання за методом Монте-Карло підтвердили доцільність застосування 500 мг 4-годинних інфузій кожні 8 год у пацієнтів з нормальною функцією нирок при інфекціях, спричинених патогенами, відносно яких МІК Дорібаксу становить ≤4 мг/л. Аналогічно %T МІК

збільшується зі збільшенням дози. Моделювання за методом Монте-Карло показало, що 1-годинні та 4-годинні інфузії 1 г кожні 8 год забезпечують 99 % імовірності цільового Т 35% для МІК ≤ 4 мг/л та ≤ 8 мг/л відповідно.

Механізми резистентності.

Механізми резистентності бактерій до Дорібаксу включають його інактивацію ферментами, що гідролізують карбапенеми, мутантними або набутими ПЗБ, зниження проникності зовнішньої мембрани і активний відтік Дорібаксу з клітини. Дорібакс стійкий до гідролізу більшістю бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринази, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями, за виключенням відносно поодиноких карбопенемгідролізуючих бета-лактамаз. Відбір *in vitro* резистентних штамів *P. aeruginosa* при концентрації, яка у 4 рази перевищувала МІК (Мінімальна Інгібуюча Концентрація), відбувався з частотою $2 \cdot 10^{-9}$ відносно семи з восьми штамів, що піддавалися дії Дорібаксу, який був нижче частоти відбору для ертапенему, іміпенему, меропенему, карбеніциліну, цефтазидиму, ципрофлоксацину і тобраміцину. Незважаючи на ймовірність існування перехресної резистентності, деякі штами, резистентні до інших карбопенемів, чутливі до Дорібаксу.

Точка розділу чутливості та резистентності.

Точки розділу мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК), встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), були такі:

Види роду *Enterobacteriaceae*, стафілококи, види роду *Acinetobacter* та *P. aeruginosa*: чутливі ≤ 4 мг/л і резистентні >4 мг/л.

Види роду *Streptococcus* крім *S. pneumoniae*: чутливі ≤ 1 мг/л; резистентні >1 мг/л.

S. pneumoniae: Ч ≤ 1 мг/л; резистентні >1 мг/л.

E. faecalis: чутливі ≤ 4 мг/л; резистентні >4 мг/л.

Види роду *Haemophilus*: чутливі ≤ 4 мг/л; резистентні >4 мг/л.

Анаероби: чутливі ≤ 4 мг/л; резистентні >4 мг/л.

При виборі доз необхідно виходити з місцевих МІК, за наявності відповідної інформації.

Поширеність набутої резистентності окремих видів може варіюватися в різних географічних регіонах і тому дуже корисна інформація про структуру місцевої резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності, необхідно звертатися до спеціаліста, якщо структура місцевої резистентності є такою, що застосування даного препарату, меншою мірою при деяких типах інфекції, викликає сумніви.

Чутливість мікроорганізмів.

Локалізовані спалахи інфекцій, спричинені мікроорганізмами, резистентними до карбопенемів, були описані в Європейському Союзі. Наведена нижче інформація дає наближене уявлення про ймовірність того, що відповідні мікроорганізми чутливі до Дорібаксу.

Категорії чутливості:

Більшість чутливих видів
Грампозитивні аероби
<i>Enterococcus avium</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> (штами, чутливі до метициліну)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (штами, чутливі до метициліну)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (штами, чутливі до метициліну)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (включаючи штами, резистентні до макролідів)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus intermedius</i> *
<i>Streptococcus constellatus</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (включаючи штами, резистентні до пеніциліну або цефтріаксону)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Стрептококи групи <i>viridans</i> (включаючи штами, помірно чутливі та резистентні до пеніциліну)

Грамнегативні аероби
<i>Acinetobacter baumannii</i> *
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>Citrobacter diversus</i>
<i>Citrobacter freundii</i> (включаючи штами, резистентні до цефтазидиму)
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> * (включаючи штами, резистентні до цефтазидиму)
<i>Haemophilus influenzae</i> * (включаючи штами, що продукують бета-лактамази, або резистентні до ампіциліну штами, які не продукують бета-лактамази [BLNAR])
<i>Escherichia coli</i> (включаючи штами, резистентні до левофлоксацину* та штами, що продукують бета-лактамази розширеного спектра [ESBL])
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * (включаючи штами, що продукують ESBL)
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> * (включаючи штами, що продукують ESBL)
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * (включаючи штами, резистентні до цефтазидиму)
Види роду <i>Salmonella</i>
<i>Serratia marcescens</i> (включаючи штами, резистентні до цефтазидиму)
Види роду <i>Shigella</i>

Анаероби
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Bacteroides caccae</i> *
<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Bacteroides uniformis</i> *
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> *
<i>Bacteroides vulgatus</i> *
<i>Bilophora wadsworthia</i>
Види роду <i>Clostridium</i>
<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i> *
Види роду <i>Porphyromonas</i>
Види роду <i>Prevotella</i>
<i>Suterella wadsworthia</i>

Види, які можуть мати набуту резистентність
<i>Burkholderia cepacia</i>
Мікроорганізми, резистентні від природи
Грампозитивні аероби
<i>Стафілококи, резистентні до метициліну</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Грамнегативні аероби
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

*Види, відносно яких активність у клінічних дослідженнях була доведена.

Фармакокінетика.

Концентрації у плазмі.

Середні концентрації у плазмі (мг/л) Дорібаксу після однієї 1-годинної та 4-годинної внутрішньовенної інфузії 500 мг і однієї 4-годинної інфузії 1 г показані у нижченаведеній таблиці.

Середні концентрації Дорібаксу в плазмі після введення однієї дози

Доза та тривалість інфузії	Час від початку інфузії (години)								
	Середня концентрація в плазмі (мг/л)								
	0,5	1	2	3	4	6	7	8	9
500 мг протягом 1 год	20,2	20,9	6,13	2,69	1,41	0,45	--	0,13	--
500 мг протягом 4 год	4,01	5,70	7,26	8,12	8,53	1,43	0,78	--	0,28
1 г протягом 4 год	7,80	11,6	15,1	16,9	18,3	2,98	1,66	--	0,55

Фармакокінетика Дорібаксу (C_{max} и AUC) є лінійною в дозовому діапазоні 500 мг – 1 г при внутрішньовенній інфузії протягом 1 або 4 год. У пацієнтів з нормальною функцією нирок не виявлено ознак кумуляції Дорібаксу після багаторазових

внутрішньовенних інфузій 500 мг або 1 г кожні 8 год протягом 7-10 днів.

Розподіл.

Середній ступінь зв'язування Дорібаксу з білками плазми становив 8,1 % і не залежав від його концентрації у плазмі. Об'єм розподілу у стаціонарному стані дорівнює приблизно 16,8 л, що подібно до об'єму позаклітинної рідини у людини (18,2 л). Дорібакс добре проникає у біологічні рідини та тканини, наприклад у тканини матки, ретроперитонеальну рідину, тканини передміхурової залози, тканини жовчного міхура і сечу, досягаючи там концентрацій, що перевищують необхідні для інгібування розмноження більшості бактерій.

Метаболізм.

Біотрансформація Дорібаксу в мікробіологічно неактивний метаболіт з відкритим кільцем відбувається переважно під дією дегідропептидази-I. Спостерігався метаболізм Дорібаксу in vitro під дією ізоферментів системи CYP450 та інших ферментів як у присутності, так і за відсутності НАДФ.

Елімінація.

Дорібакс елімінується переважно нирками в незміненому вигляді. У здорових молодих дорослих людей кінцевий період напіввиведення Дорібаксу з плазми становить приблизно 1 год, а кліренс з плазми дорівнює майже 15,9 л/г. Середній нирковий кліренс становить 10,3 л/г. Величина цього показника, поряд зі значним зниженням елімінації Дорібаксу при його введенні з пробенецидом, свідчить про те, що Дорібакс піддається як клубочковій фільтрації, так і нирковій секреції. У здорових молодих дорослих людей, які отримали одну дозу (500 мг) Дорібаксу, 71 % дози виявлений у сечі в незміненому вигляді і 15 % у вигляді метаболіту з відкритим кільцем відповідно. Після введення однієї 500 мг дози радіоактивно міченого Дорібаксу молодим здоровим дорослим у калі було виявлено менше 1 % загальної радіоактивності.

Пацієнти з порушенням функції нирок (нирковою недостатністю).

Після введення однієї дози 500 мг Дорібаксу AUC збільшилась відповідно у 1,6 рази, 2,8 рази і 5,1 рази у пацієнтів з легкою (кліренс креатиніну 51-79 мл/хв), помірно вираженою (кліренс креатиніну 31-50 мл/хв) та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) порівняно з AUC підібраних за віком здорових людей з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв). Було проведено моделювання фармакокінетики у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок для визначення дози, яка забезпечує досягнення цільового %T МІК з цільовою AUC, подібно до таких у осіб з нормальною функцією нирок. Корекція дозування необхідна у пацієнтів з помірно вираженою та тяжкою нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (печінковою недостатністю).

У пацієнтів з печінковою недостатністю фармакокінетика Дорібаксу не була встановлена. Оскільки Дорібакс практично не підлягає печінковому метаболізму, на його фармакокінетику не повинна впливати печінкова недостатність.

Пацієнти літнього віку.

Вплив віку на фармакокінетику Дорібаксу вивчали у здорових чоловіків та жінок ≥ 66 років. AUC Дорібаксу було збільшено на 49 % у літніх людей, порівняно з молодими дорослими людьми. Ці зміни пояснюють головним чином віковими змінами кліренсу креатиніну. Непотрібно коригувати дозу у літніх пацієнтів з нормальною (для їх віку) функцією нирок.

Стать.

Вплив статі на фармакокінетику Дорібаксу вивчали у здорових чоловіків та жінок. AUC Дорібаксу було на 15 % більше у жінок порівняно з чоловіками. Непотрібно коригувати дозу залежно від приналежності до статі.

Расова приналежність.

Вплив расової приналежності на фармакокінетику Дорібаксу оцінювали шляхом популяційного фармакокінетичного аналізу. Порівняно з європеїдами середній кліренс Дорібаксу був збільшений на 29% у представників латиноамериканської раси, а у афроамериканців таким же, як у європеїдів. Середній кліренс Дорібаксу у представників монголоїдної раси був подібний до європеїдів. Непотрібно коригувати дозу у представників латиноамериканської раси.

Фармацевтичні характеристики.

основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від білого до жовтуватого кольору, брудно-білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. В оригінальній упаковці, при температурі не вище 30 °С.

Зберігання приготовленого розчину.

Після розчинення у стерильній воді для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій (фізіологічний розчин), суспензію Дорібаксу можна зберігати у флаконі протягом 1 год перед її розведенням у інфузійному розчині. Нижче у таблиці вказані терміни зберігання розведень Дорібаксу фізіологічним розчином або 5 % розчином глюкози в умовах їх зберігання при кімнатній температурі або в холодильнику.

Зберігання інфузійних розчинів, приготовлених на фізіологічному розчині або 5 % розчині глюкози.

Розчинник	Час стабільності (години)	
	Кімнатна температура (15 – 30°C)	2-8°C (холодильник)
Фізіологічний розчин	12	72*
5 % розчин глюкози	4	48*

*Після вилучення з холодильника інфузійні розчини можна тримати при кімнатній температурі за умови, що сумарний час зберігання у холодильнику, час досягнення кімнатної температури і час інфузії не перевищують час стабільності у холодильнику.

Упаковка. 500 мг порошку для приготування розчину для інфузій у флаконі з безбарвного прозорого скла, місткістю 20 мл, закритий сірою пробкою з еластомеру.

По 1 або 10 флаконів в картонній пачці.

Категрія відпуску. За рецептом.

Виробник. Шіоногі енд Ко Лтд, Японія, Орто Макніл Фармасьютикал Інк, США для Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгія

Місцезнаходження. Янссен Фармацевтика Н.В., Турнхоутсевег 30, В-2340, Беерсе, Бельгія.