

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doribax 250 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá 250 mg doripenemum.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek na infuzi)

Bílý až slabě nažloutlý krystalický prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doribax je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- Nozokomiální pneumonie (včetně ventilátorové pneumonie)
- Komplikované intraabdominální infekce
- Komplikované infekce močových cest

Přípravek by měl být užíván v souladu s oficiálními doporučeními týkajícími se vhodného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování a způsob podání při infekci je uveden v následující tabulce:

Infekce	Dávka	Frekvence	Doba infuze
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	500 mg nebo 1 g*	každých 8 hodin	1 nebo 4 hodiny**
Komplikovaná intraabdominální infekce	500 mg	každých 8 hodin	1 hodina
Komplikovaná infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	500 mg	každých 8 hodin	1 hodina

* U pacientů se zvýšenou renální clearance by měla být zvážena dávka 1 g každých 8 hodin jako 4hodinová infuze [zvláště pak u těch s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 150 ml/min] a/nebo u infekcí způsobených nefermentujícími gramnegativními patogeny (jako *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.). Tento dávkovací režim je založen na údajích o farmakokinetice a farmakodynamice (viz body 4.4, 4.8 a 5.1)

** Zejména na základě údajů o farmakokinetice a farmakodynamice by 4hodinová doba infuze mohla být vhodnější pro infekce méně citlivými patogeny (viz bod 5.1). Tento dávkovací režim by měl být také zvážen u zvláště závažných infekcí

Délka léčby

Obvyklá délka léčby doripenemem je v rozmezí 5 - 14 dnů a má být upravena podle závažnosti, lokalizace infekce, působícího patogenu a klinické odpovědi pacienta. Obvyklá délka léčby u pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie, je v rozmezí 10 až 14 dní a je častá u pacientů s nefermentujícími gramnegativními patogeny (jako např. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.) je často na horní hranici rozmezí (viz bod 5.1).

Doripenem byl v klinických hodnoceních podáván po dobu až 14 dní a bezpečnost delšího trvání léčby nebyla stanovena. Po zahájení léčby intravenózním doripenemem je po dosažení klinického zlepšení možný přechod na perorální léčbu k dokončení léčebného cyklu.

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování s výjimkou případů středně závažné a závažné poruchy renální funkce (viz Porucha renální funkce níže a bod 5.2).

Porucha renální funkce

U pacientů s mírnou renální nedostatečností (tj. clearance kreatininu (CrCl) je > 50 až ≤ 80 ml/min) není nutná úprava dávkování.

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností ($\text{CrCl} \geq 30$ až ≤ 50 ml/min) by měla být podávána dávka doripenemu 250 mg každých 8 hodin (viz bod 6.6). U pacientů se závažnou renální nedostatečností ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) by měl být doripenem podáván v dávce 250 mg každých 12 hodin (viz bod 6.6). U pacientů s předepsanou dávkou 1 g každých 8 hodin 4hodinovou infuzí má být dávkování přizpůsobeno podobně (středně závažné renální poškození: 500 mg každých 8 hodin; závažné renální poškození: 500 mg každých 12 hodin).

Vzhledem k omezenému množství údajů a očekávané vyšší expozici doripenemu a jeho metabolitům (doripenem-M-1) by u pacientů se závažnou renální nedostatečností měl být Doribax používán s opatrností (viz bod 5.2).

Dávkování u hemodialyzovaných pacientů

V následující tabulce je doporučené dávkování pro pacienty na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin.

CRRT procedura	Rychlost glomerulární filtrace	Dávka	Frekvence	Doba infuze ^{a,b}	Plánovaný cíl (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	každých 12 hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	každých 12 hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	každých 12 hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuální metoda náhrady funkce ledvin; CVVH: kontinuální venovenózní hemofiltrace; CVVHDF: kontinuální venovenózní hemofiltrace; MIC: minimální inhibiční koncentrace

^a U pacientů s akutní renální insuficiencí léčených CRRT je doporučena 4hodinová infuze s přihlédnutím na možné zvýšení nonrenální clearance karabapenemů u pacientů s akutní renální nedostatečností.

^b Pacienti s chronickým renálním poškozením na CRRT mohou být léčeni buď 1hodinovou nebo 4hodinovou infuzí. Zejména se zřetelem na PK/PD, může být 4hodinová infuze vhodnější ke zvýšení podílu doby, kdy plazmatické koncentrace doripenemu během dávkovacího intervalu převyšují minimální inhibiční koncentrace (% TT > MIC) (viz bod 5.1).

U kontinuální terapie náhrady ledvin nebylo stanoveno doporučené dávkování pro patogeny s MIC ≤ 1 mg/l z důvodů možné akumulace doripenemu a metabolitů doripenemu-M-1 (viz bod 4.4. a 5.2). Díky omezeným klinickým údajům je doporučeno důkladné monitorování u hemodialyzovaných pacientů a je předpokládána zvýšená expozice na metabolity doripenemu-M-1 (viz bod 4.4).

Ke stanovení doporučeného dávkování u pacientů s jinými formami dialýzy není dostatek informací (viz bod 5.2).

Zhoršená funkce jater

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost o užívání přípravku Doribax u dětí do 18 let věku nebyla dosud stanovena. Není dostatek údajů.

Způsob podání

Doribax je před podáním intravenózní infuzí v trvání 1 nebo 4 hodin nutno rekonstituovat a dále naředit (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Hypersenzitivita na jakoukoli antibakteriální látku ze skupiny karbapenemů.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce nebo závažná kožní reakce) na jakoukoli jinou antibakteriální látku beta-laktamového typu (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Při zvolení doripenemu k léčbě jednotlivého pacienta má být vzata v úvahu vhodnost použití karbapenemového antibiotika založená na faktorech, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiná vhodná antibiotika a riziko výběru u bakterií rezistentních na karbapenemy.

Opatrnost při výběru antibiotika a dávky je doporučena při léčbě pacientů s latentní formou ventilátorové pneumonie (> 5 dní hospitalizace) a jiných případů nozokomiální pneumonie, kde se předpokládá nebo je potvrzena snížená citlivost patogenů, jako *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. (viz body 4.2 a 5.1).

Současné používání aminoglykosidů může být indikováno, jestliže je ve schválených indikacích také podezření nebo důkaz přítomnosti infekce *Pseudomonas aeruginosa* (viz bod 4.1).

Reakce hypersenzitivity

Závažné a příležitostně smrtelné reakce z precitlivělosti (anafylaktické reakce) se vyskytly u pacientů, kterým byla podávána beta-laktamová antibiotika. Před zahájením léčby přípravkem Doribax je nutné se pečlivě dotázat na předchozí hypersenzitivní reakce na jiné léčivé látky této skupiny nebo na jiná beta-laktamová antibiotika. U pacientů s touto anamnézou musí být Doribax používán se zvýšenou opatrností. Pokud by se vyskytla hypersenzitivní reakce na doripenem, musí být jeho podávání okamžitě zastaveno a provedena vhodná opatření. Závažná akutní hypersenzitivní (anafylaktická) reakce vyžaduje okamžitou resuscitační péči.

Křeče

Při léčbě ostatními karbapenemy včetně doripenemu byly vzácně hlášeny křeče (viz bod 4.8).

V klinických studiích s doripenemem se křeče objevovaly častěji než u jedinců s předpokladem onemocnění centrálního nervového systému (CNS) (např. mozková příhoda nebo křeče v anamnéze), s poruchou renální funkce a u dávek vyšších než 500 mg.

Pseudomembranózní kolitida

U přípravku Doribax, byla hlášena pseudomembranózní kolitida způsobená *Clostridium difficile*, která se může lišit závažností od lehké až po život ohrožující. Proto je důležité zvážit možnost této diagnózy u pacientů, u kterých se během podávání nebo následně po podání přípravku Doribax vyskytuje průjem (viz bod 4.8).

Přerůstání necitlivých bakterií

Podávání doripenemu podobně jako ostatních antibiotik bylo spojeno s objevením se a selekcí kmenů se sníženou citlivostí. Pacienty je během léčby nutno důkladně monitorovat. Vyskytne-li se superinfekce, je nutno přijmout příslušná opatření. Je nutno se vyvarovat dlouhodobého podávání přípravku Doribax.

Lékové interakce s kyselinou valproovou

Současné podávání doripenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhalační pneumonitida

Při zkušebním podání přípravku Doribax inhalačně se vyskytla pneumonitida. Proto nemá být doripenem tímto způsobem podáván.

Kontinuální renální substituční terapie

Expozice metabolitu doripenemu-M-1 u pacientů na kontinuální terapii náhrady ledvin může být zvýšená na hodnoty, pro které nejsou v současnosti k dispozici žádné *in vivo* údaje o bezpečnosti. Metabolit nevykazuje plánovanou farmakologickou aktivitu, ale jiné farmakologické vlivy nejsou známy. Z tohoto důvodu je doporučeno důkladné bezpečnostní monitorování (viz bod 4.2 a 5.2).

Popis skupin pacientů léčených v klinických hodnoceních

Ve dvou klinických studiích u pacientů s nozokomiální pneumonií (N = 979) mělo 60 % klinicky hodnotitelných pacientů léčených přípravkem Doribax ventilátorovou pneumonií (VAP). Z nich mělo 50 % pozdní nástup VAP (definovaný jako výskyt po pěti dnech mechanické ventilace) a 54 % mělo APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II skóre > 15 a 32 % dostávalo současně aminoglykosidy (76 % více než 3 dny).

Ve dvou klinických studiích zahrnujících pacienty s komplikovanou intraabdominální infekcí (N = 962) léčené přípravkem Doribax byl u mikrobiologicky hodnotitelných pacientů nejčastějším místem infekce appendix (62 %). Na začátku mělo 51 % z nich generalizovanou peritonitidu. Dalšími zdroji infekce byla perforace tlustého střeva (20 %), komplikovaná cholecystitida (5 %) a infekce na jiných místech (14 %). Jedenáct procent pacientů mělo APACHE II skóre > 10; 9,5 % mělo pooperační infekce; 27 % pacientů mělo jeden nebo mnohočetné intraabdominální abscesy a u 4 % pacientů byla na počátku léčby současně bakteriémie.

Ve dvou klinických studiích u pacientů s komplikovanou infekcí močových cest (N = 1 179) mělo 52 %, mikrobiologicky hodnotitelných a přípravkem Doribax léčených pacientů komplikované infekce dolních močových cest. Pyelonitidu mělo 48 % pacientů, z nichž u 16 % byla komplikovaná. Přetrvávající komplikace byly zaznamenány celkem u 54 % pacientů, 9 % mělo současně bakteriémii a 23 % bylo na počátku infikováno uropatogeny rezistentními na levofloxacin.

Zkušenost s podáním u silně imunokompromitovaných pacientů, kteří dostávají imunosupresiva, a u pacientů se závažnou neutropenií je omezená, protože tyto skupiny pacientů byly vyloučeny z klinického hodnocení fáze III.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytochromem P450 (CYP450) je doripenem metabolizován pouze v malé míře nebo vůbec. Na základě studií *in vitro* se neočekává, že doripenem bude inhibovat nebo indukovat aktivitu CYP450, a proto nejsou očekávány žádné interakce s léky metabolizovanými CYP450 (viz bod 5.2).

Bylo prokázáno, že současné podávání doripenemu a kyseliny valproové významně snižuje hladiny kyseliny valproové v séru pod terapeutické rozmezí. Snížení hladin kyseliny valproové může vést k nedostatečné kontrole nad záchvaty. Ve studii interakcí byly po současném podání doripenemu a kyseliny valproové významně snížené sérové koncentrace kyseliny valproové (AUC bylo sníženo o 63 %). Interakce měla rychlý nástup. Vzhledem k tomu, že pacientům byly podány jen čtyři dávky doripenemu, nelze při delším současném podávání vyloučit další pokles hladin kyseliny valproové. Snížení hladin kyseliny valproové bylo rovněž hlášeno při podávání spolu s jinými karbapenemy, kdy bylo dosaženo 60 – 100 % poklesu hladin kyseliny valproové v přibližně dvou dnech. Proto by měla být zvážena alternativní antibakteriální nebo doplňující antikonvulzivní léčba.

Probenecid soupeří s doripenem o renální tubulární sekreci a snižuje jeho renální clearance. Když byl při studiu interakce současně s doripenem podán probenecid, stoupla průměrná hodnota AUC doripenemu o 75 %. Z tohoto důvodu se současné podávání probenecidu s přípravkem Doribax nedoporučuje. Interakci s jinými léčivými přípravky, které se vylučují tubulární sekrecí, nelze vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro doripenem jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání v těhotenství. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Doribax by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je doripenem vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že doripenem a jeho metabolity přestupují do mléka. Rozhodnutí, zda pokračovat či přerušit kojení nebo zda pokračovat či přerušit léčbu přípravkem Doribax, musí být provedeno na základě zvážení přínosu kojení pro dítě a předpokládaného přínosu léčby přípravkem Doribax pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se potenciálních účinků doripenemu na fertilitu u mužů nebo žen nejsou dostupné. Intravenózní injekce doripenemu neměla nežádoucí účinky na obecnou fertilitu léčených samců a samic potkanů nebo postnatální vývoj a schopnost reprodukce potomků u dávek do 1 g/kg/den (založeno na AUC, minimálně odpovídá expozici u člověka při dávce 500 mg podávaných každých 8 hodin).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě hlášených nežádoucích účinků se nepředpokládá, že by Doribax ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z 3 142 dospělých pacientů (z nichž bylo 1 817 léčeno přípravkem Doribax) hodnocených z hlediska bezpečnosti ve II. a III. fázi klinických studií se vyskytly nežádoucí účinky vyvolané přípravkem Doribax v dávce 500 mg podávané každých 8 hodin u 32 % pacientů. Pro nežádoucí účinky bylo podávání přípravku Doribax ukončeno u 0,1 % z celkového počtu pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k vysazení přípravku Doribax, byly nauzea (0,1 %), průjem (0,1 %), pruritus (0,1 %), vulvovaginální mykotické infekce (0,1 %), zvýšení hladiny jaterních enzymů (0,2 %) a vyrážka (0,2 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy (10 %), průjem (9 %) a nauzea (8 %).

Bezpečnostní profil přibližně u 500 pacientů, kteří dostávali Doribax 1 g každých 8 hodin formou 4hodinové infuze ve fázi I, II a III klinických studií, byl konzistentní s bezpečnostním profilem u pacientů léčených 500 mg každých 8 hodin.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zjištěné během klinických studií a postmarketingových zkušeností s přípravkem Doribax jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Skupiny četností jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky zjištěné během klinických studií a postmarketingových zkušeností s přípravkem Doribax	
Infekce a infestace	Časté: ústní kandidóza, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: trombocytopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4) Není známo: anafylaxe (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému	Velmi časté: bolest hlavy Méně časté: křeče (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Časté: flebitida
Gastrointestinální poruchy	Časté: nauzea, průjem Méně časté: kolitida vyvolaná <i>C. difficile</i> (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění, vyrážka Není známo: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom

4.9 Předávkování

Ve studii fáze I, kdy byly zdravým jedincům podávány 2 g doripenemu každých 8 hodin po dobu 10 až 14 dní, a to formou infuze trvající 1 hodinu, byla incidence vyrážky velmi častá (5 z 8 jedinců). Vyrážka vymizela do 10 dní od ukončení podávání doripenemu.

V případě předávkování musí být podávání přípravku Doribax ukončeno a zahájena celková podpůrná léčba a udržována až do vyloučení přípravku močí. Doribax může být odstraněn hemodialýzou nebo kontinuální terapií náhrady funkce ledvin (viz bod 5.2). Nicméně o použití některé z těchto metod k léčbě předávkování však nejsou dostupné žádné informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy, ATC kód: J01DH04.

Mechanismus účinku

Doripenem je syntetická karbapenemová antibakteriální látka.

Baktericidní účinek doripenemu je dán inhibicí biosyntézy stěny bakteriální buňky. Doripenem inaktivuje mnohočetné, základní penicilin vázající proteiny (PBP) s výslednou inhibicí syntézy buněčné stěny a s následnou smrtí buňky.

In vitro vykázal doripenem malý potenciál antagonizovat nebo být antagonizován jinými antibakteriálními látkami. Aditivní účinek nebo slabý synergický účinek s amikacinem a levofloxacinem byl pozorován u *Pseudomonas aeruginosa* a s daptomycinem, linezolidem, levofloxacinem a vankomycinem u grampozitivních bakterií.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibakteriálních látek bylo prokázáno, že doba, kdy plazmatická koncentrace doripenemu přesáhne minimální inhibiční koncentraci (%T > MIC) infikujícího organismu, nejlépe korelovala s účinností v preklinických farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) studiích. Monte Carlo simulace s použitím výsledků citlivosti patogenu z dokončených studií III. fáze a populačních farmakokinetických údajů naznačují, že cílové %T > MIC 35 % bylo dosaženo u více než 90 % pacientů s nozokomiální pneumonií, komplikovanými infekcemi močových cest a komplikovanými intraabdominálními infekcemi, u všech stupňů renálních funkcí.

Prodloužení doby infuze doripenemu na 4 hodiny maximalizuje %T > MIC pro podanou dávku a je základem možnosti použít aplikaci formou čtyřhodinové infuze u pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie. U závažně nemocných pacientů nebo u pacientů s narušenou imunitní odpovědí může být vhodnější 4hodinová infuze, aby bylo dosaženo cílové T > MIC 50 % u minimálně 95 % pacientů, pokud se ukázalo, nebo se předpokládá, že MIC doripenemu pro známé nebo suspektní patogeny je $\geq 0,5$ mg/l (viz bod 4.2.). U jedinců s normální funkcí ledvin pro patogeny s MIC ≤ 4 mg/l

pro doripenem podporovala Monte Carlo simulace použití dávky 500 mg v 4hodinových infuzích každých 8 hodin.

Mechanismus rezistence

Mezi mechanismy bakteriální rezistence, které ovlivňují účinek doripenemu, patří inaktivace léčivé látky enzymy hydrolyzujícími karbapenem, mutace PBP nebo získané PBP, snížení permeability zevní membrány nebo aktivní eflux. Doripenem je stabilní proti hydrolýze většinou beta-laktamáz, včetně penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných beta-laktamáz hydrolyzujících karbapenem. Druhy rezistentní na ostatní karbapenemy většinou vykazují ko-rezistenci na doripenem. Stafylokoky rezistentní na methicilin je nutno vždy považovat za rezistentní na doripenem. Stejně jako pro jiné antimikrobiální látky, včetně karbapenemů, bylo zjištěno, že doripenem selektuje rezistentní bakteriální kmeny.

Hranice citlivosti (Breakpoints)

Hranice pro minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou následující:

Druhově nespecifikované	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
Staphylococci	odvozeno od hranice citlivosti na methicilin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. jiné než <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterococci	“nevhodný cíl”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (insufficient evidence – nedostatečný průkaz)
Anaeroby	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v průběhu času, a je proto žádoucí získat lokální informace o rezistenci, zejména pokud jde o léčbu závažných infekcí. Když je lokální prevalence rezistence taková, že je užití látky sporné přinejmenším u některých typů infekcí, je nezbytné požádat o radu odborníka.

V Evropské unii byly hlášeny lokalizované klastry infekcí vyvolaných mikroorganismy rezistentními na karbapenem. Informace uvedené níže dává pouze přibližné informace o pravděpodobnosti, zda mikroorganismy budou citlivé na doripenem nebo nikoliv.

Obvykle citlivé druhy:

Grampozitivní aeroby

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (pouze methicilin citlivé kmeny)*[^]

Staphylococcus spp. (pouze methicilin citlivé kmeny)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegativní aeroby

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.

Anaeroby

*Bacteroides fragilis**
*Bacteroides caccae**
Bacteroides ovatus
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides thetaiotaomicron**
*Bacteroides vulgatus**
Bilophila wadsworthia
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.
Sutterella wadsworthia

Kmeny, u kterých získaná rezistence může být problém:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia^{S+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Mikroorganismy s přirozenou rezistencí:

Grampozitivní aeroby

Enterococcus faecium

Gramnegativní aeroby

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* druhy, proti kterým byla účinnost prokázána v klinických studiích

^S druhy, které vykazují přirozenou střední citlivost

⁺ druhy s > 50 % získanou rezistencí v jednom nebo více členských státech

[^] všechny stafylokoky rezistentní na methicilin je nutno považovat za rezistentní na doripenem

Údaje z klinických studií

Ventilátorová pneumonie (pneumonie spojená s umělou plicní ventilací)

Ve studii s 233 pacienty s pozdním počátkem VAP se nepodařilo prokázat non-inferioritu 7denní léčby doripenemem (1 g každých 8 hodin prostřednictvím 4hodinové infuze) ve srovnání s 10denním cyklem imipenemu/cilastatinu (1 g každých 8 hodin jako 1hodinová infuze). Kromě toho bylo možno pacientům podat specifickou podpůrnou léčbu. Na základě doporučení nezávislé komise sledující údaje byla studie ukončená dříve. Stupeň klinického vyléčení byl při návštěvě na konci 10. dne numericky nižší u pacientů v ramenu s doripenemem podle primární mikrobiologické analýzy intent-to-treat (MITT) (45,6 % oproti 56,8 %; 95 % interval spolehlivosti (CI): -26,3 %; 3,8 % a ko-primárního mikrobiologického vyhodnocení (ME) (49,1 % [28/57] versus 66,1 % [39/59]); 95 % CI: -34,7 %; 0,8 %). V analýze MITT byla po 28 dnech celková míra úmrtnosti vyšší u pacientů léčených doripenemem (21,5 % oproti 14,8 %; 95 % CI: -0,5 %; 18,5 %). Rozdíl v podílu klinického vyléčení mezi doripenemem a imipenemem/cilastatinem byl vyšší u pacientů s APACHE skóre > 15

(16/45 [36 %] oproti 23/46 [50 %]) a u pacientů s infekcí *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] oproti 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrné C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ doripenemu jsou napříč studiemi po podání dávky 500 mg během 1 hodiny zdravým jedincům 23 µg/ml a 36 µg.h/ml. Průměrná C_{max} doripenemu byla po podání dávek 500 mg a 1 g během 4 hodin zdravým jedincům 8 µg/ml a 17 µg/ml a $AUC_{0-\infty}$ 34 µg.h/ml a 68 µg.h/ml. Po opakovaných intravenózních infuzích doripenemu jedincům s normální renální funkcí v dávkách 500 mg nebo 1 g každých 8 hodin po dobu 7 až 10 dnů nedošlo k akumulaci doripenemu.

Farmakokinetika doripenemu u dospělých s cystickou fibrózou po podání jedné dávky 4hodinovou infuzí je stejná jako u dospělých bez cystické fibrózy. Adekvátní a dobře kontrolované studie ke stanovení bezpečnosti a účinnosti doripenemu u pacientů s cystickou fibrózou nebyly provedeny.

Distribuce v organismu

Průměrná vazba doripenemu na plazmatické bílkoviny byla přibližně 8,1 % a nebyla závislá na koncentraci v plazmě. Distribuční objem v rovnovážném stavu je přibližně 16,8 l, podobný jako objem extracelulární tekutiny u člověka. Doripenem prostupuje dobře do různých tělních tekutin a tkání, jako je tkáň dělohy, retroperitoneální tekutina, tkáň prostaty, žlučníku a moč.

Biotransformace

Doripenem je metabolizován na mikrobiologicky inaktivní metabolit s otevřeným kruhem primárně dehydropeptidázou-I. Doripenem je metabolizován pouze málo nebo vůbec prostřednictvím cytochromu P450 (CYP450). V *in vitro* studiích bylo stanoveno, že doripenem neinhibuje ani neindukuje aktivitu isoforem CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4.

Eliminace z organismu

Doripenem je primárně vylučován v nezměněné formě ledvinami. Průměrný plazmatický terminální poločas vylučování doripenemu je u zdravých mladých jedinců přibližně 1 hodina a plazmatická clearance přibližně 15,9 l/hod. Průměrná renální clearance je 10,3 l/hod. Velikost této hodnoty ve spojení s významným snížením vylučování doripenemu pozorovaným při souběžném podávání probenecidu naznačuje, že doripenem podstupuje glomerulární filtraci, tubulární sekreci a reabsorpci. U mladých zdravých dospělých jedinců bylo po jednorázovém podání dávky 500 mg přípravku Doribax v moči nalezeno 71 % nezměněné léčivé látky a 15 % neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem. Po podání jedné dávky 500 mg radioaktivně značeného doripenemu zdravým mladým dospělým jedincům bylo ve stolici nalezeno méně než 1 % radioaktivity. Farmakokinetika doripenemu je lineární v rozmezí dávek 500 mg až 2 g, pokud jsou dávky podávány intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny a v rozmezí dávek 500 mg až 1 g, pokud jsou dávky podávány intravenózní infuzí po dobu 4 hodin.

Renální nedostatečnost

Po jedné dávce 500 mg přípravku Doribax, při srovnání se stejně starými zdravými jedinci s normální funkcí ledvin ($CrCl > 80$ ml/min), se AUC doripenemu u jedinců s mírným zhoršením renálních funkcí ($CrCl$ 51 - 79 ml/min) zvýšila 1,6krát, u pacientů se středně závažnou poruchou renálních funkcí ($CrCl$ 31 - 50 ml/min) 2,8krát a u pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí ($CrCl \leq 30$ ml/min) 5,1krát. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se ve srovnání se zdravými jedinci očekává významné zvýšení AUC mikrobiologicky inaktivního metabolitu (doripenemu-M-1) s otevřeným kruhem. U pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin léčným přípravkem Doribax je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2). Ve studii, kde bylo léčeno 12 pacientů v terminální fázi renálního selhání jednou dávkou 500 mg doripenemu 1hodinovou infuzí, u kterých byla ve srovnání se zdravými jedinci zvýšená systémová expozice doripenemu a doripenemu-M-1. Množství doripenemu a doripenemu-M-1, které bylo odstraněno během 12hodinové procedury CVVH, bylo přibližně 21 % resp. 10 % podané dávky a během 12hodinové procedury CVVHDF bylo odstraněno přibližně 21 % resp. 8 % podané

dávky. U pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin je doporučena úprava dávkování taková, aby bylo dosaženo systémových expozičních doripenemu podobných jako u jedinců s normální funkcí ledvin, kteří dostávali dávku 500 mg doripenemu formou 1hodinové infuze, a aby byla po dobu nejméně 35 % dávkovacího intervalu udržena koncentrace doripenemu vyšší než je minimální inhibiční koncentrace 1 mg/l, a aby expozice doripenemu a metabolitu doripenemu-M-1 byla po celou dobu nižší, než jsou hodnoty, které byly pozorovány u zdravých jedinců po 1hodinové infuzi 1 g doripenemu každých 8 hodin. Toto doporučené dávkování bylo odvozeno z modelových údajů od jedinců s terminální fází renálního onemocnění na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin a také bylo vzato v úvahu potenciální zvýšení nonrenální clearance karbapenemů u pacientů s akutní renální insuficiencí ve srovnání s pacienty s chronickým renálním poškozením. U této skupiny pacientů měl doripenem-M-1 pomalou eliminaci a poločas (AUC) nebyl dostatečně stanoven. Proto nelze vyloučit, že expozice u pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin bude vyšší, než se očekává a tudíž vyšší, než expozice metabolitů pozorovaná u zdravých osob po 1hodinové infuzi 1 g doripenemu každých 8 hodin. *In vivo* následky takto zvýšených expozičních nejsou známy, jelikož údaje o farmakologické aktivitě, s výjimkou údajů o antimikrobiologické aktivitě, chybí (viz bod 4.4). Pokud bude při kontinuální terapii náhrady funkce ledvin zvýšena dávka doripenemu nad doporučené dávkování, systémové expozice metabolitů doripenemu-M-1 budou ještě vyšší. Klinické následky takového zvýšení expozičních nejsou známy.

Systémové expozice doripenemu a doripenemu-M-1 u hemodialyzovaných pacientů v terminální fázi renálního selhání jsou podstatně vyšší než u zdravých jedinců. Ve studii, kde šest jedinců s terminálním renálním selháním dostalo jednu dávku 500 mg doripenemu formou i.v. infuze, bylo množství doripenemu a doripenemu-M-1, které bylo odstraněno během 4hodinové hemodialýzy přibližně 46 % dávky, resp. 6 % dávky. Není dostatek informací, na základě kterých by bylo možné učinit doporučení ohledně úpravy dávek u pacientů na intermitentní hemodialýze nebo jiné dialyzační metodě než je kontinuální terapie náhrady funkce ledvin (viz bod 4.2).

Zhoršená funkce jater

Farmakokinetika doripenemu nebyla u pacientů se zhoršenou funkcí jater stanovena. Jelikož není pravděpodobné, že by byl doripenem metabolizován játry, neočekává se ani, že by byla farmakokinetika doripenemu ovlivněna zhoršenou funkcí jater.

Starší pacienti

Byl hodnocen vliv věku na farmakokinetiku doripenemu u zdravých starších mužů a žen (66 - 84 roků). Ve srovnání s mladými dospělými stoupla u starších jedinců AUC o 49 %. Tyto změny byly přisuzovány především s věkem souvisejícím změnám funkce ledvin. U starších jedinců není nutná úprava dávky s výjimkou případů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku doripenemu byl hodnocen u zdravých mužů a žen. U žen byla AUC doripenemu o 13 % vyšší než u mužů. Úprava dávky v závislosti na pohlaví není nutná.

Rasa

Vliv rasy na farmakokinetiku doripenemu byl hodnocen během populační farmakokinetické analýzy. Mezi rasovými skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v průměrné clearance doripenemu, proto není nutná úprava dávkování u různých ras.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Vzhledem k designu studií toxicity po opakovaném podávání a rozdílům ve farmakokinetice u zvířat a u lidí nebyla v těchto studiích zajištěna nepřetržitá expozice u zvířat.

Ve studiích na potkanech a králících nebyla pozorována reprodukční toxicita. Tyto studie však mají omezený význam, protože byly provedeny s dávkováním jednou denně, což u zvířat znamenalo méně než jednu desetinu denní expozice doripenemu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Uchovávání rekonstituovaných roztoků: Po naředění sterilní vodou na injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) může být suspenze přípravku Doribax uchovávána v injekční lahvičce po dobu až 1 hodiny při teplotě do 30° C, než je přenesena do infuzního vaku a v něm dále naředěna.

Po naředění v infuzním vaku, musí být infuze přípravku Doribax uchovávána při pokojové teplotě nebo v chladničce a ukončena podle časového rozvrhu uvedeného v následující tabulce:

Doba, za kterou musí být ukončena rekonstituce, naředění a infuze přípravku Doribax infuzní roztok

Infuzní roztok	Roztok uchovávaný při pokojové teplotě	Roztok uchovávaný v chladničce při teplotě 2° C - 8° C
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodin	72 hodin*
⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodin*

* Jakmile je roztok vyndán z chladničky, musí být infuze ukončena během uvedené doby stability při pokojové teplotě, uvedený celkový čas uchovávání v chladničce, čas dosažení pokojové teploty a čas infuze nesmějí být delší než čas stability při uchovávání v chladničce.

⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) se nesmí použít pro infuzi trvající déle než 1 hodinu.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána pro časy a roztoky uvedené v předcházející tabulce.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání zodpovědný uživatel. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 - 8° C, pokud nebyla příprava a naředění provedeno za kontrolovaných a schválených aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a infuzních roztoků jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá 20 ml injekční lahvička ze skla typu I.

Léčivý přípravek je dodáván v krabičkách obsahujících 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití.

Před infuzí je Doribax rozpuštěn a dále naředěn.

Příprava dávky 250 mg roztoku pro infuzi za použití 250 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 250 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ní, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 50 ml nebo 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění. Formou infuze aplikujte všechnen roztok, aby byla podána dávka 250 mg doripenemu.

Doribax roztoky pro infuze jsou v rozmezí od čirých bezbarvých roztoků po roztoky, které jsou čiré až slabě nažloutlé. Variabilita zabarvení v tomto rozmezí nemá vliv na účinnost přípravku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/467/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doribax 500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá 500 mg doripenemum.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek na infuzi)

Bílý až slabě nažloutlý krystalický prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doribax je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- Nozokomiální pneumonie (včetně ventilátorové pneumonie)
- Komplikované intraabdominální infekce
- Komplikované infekce močových cest

Přípravek by měl být užíván v souladu s oficiálními doporučeními týkajícími se vhodného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování a způsob podání při infekci je uveden v následující tabulce:

Infekce	Dávka	Frekvence	Doba infuze
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	500 mg nebo 1 g*	každých 8 hodin	1 nebo 4 hodiny**
Komplikovaná intraabdominální infekce	500 mg	každých 8 hodin	1 hodina
Komplikovaná infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	500 mg	každých 8 hodin	1 hodina

* U pacientů se zvýšenou renální clearance by měla být zvážena dávka 1 g každých 8 hodin jako 4hodinová infuze [zvláště pak u těch s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 150 ml/min) a/nebo u infekcí způsobených nefermentujícími gramnegativními patogeny (jako *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.). Tento dávkovací režim je založen na údajích o farmakokinetice a farmakodynamice (viz body 4.4, 4.8 a 5.1)

** Zejména na základě údajů o farmakokinetice a farmakodynamice by 4hodinová doba infuze mohla být vhodnější pro infekce méně citlivými patogeny (viz bod 5.1). Tento dávkovací režim by měl být také zvážen u zvláště závažných infekcí

Délka léčby

Obvyklá délka léčby doripenemem je v rozmezí 5 - 14 dnů a má být upravena podle závažnosti, lokalizace infekce, působícího patogenu a klinické odpovědi pacienta. Obvyklá délka léčby u pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie, je v rozmezí 10 až 14 dní a je častá u pacientů s nefermentujícími gramnegativními patogeny (jako např. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.) je často na horní hranici rozmezí (viz bod 5.1). Doripenem byl v klinických hodnoceních podáván po dobu až 14 dní a bezpečnost delšího trvání léčby nebyla stanovena. Po

zahájení léčby intravenózním doripenemem je po dosažení klinického zlepšení možný přechod na perorální léčbu k dokončení léčebného cyklu.

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování s výjimkou případů středně závažné a závažné poruchy renální funkce (viz Porucha renální funkce níže a bod 5.2).

Porucha renální funkce

U pacientů s mírnou renální nedostatečností (tj. clearance kreatininu (CrCl) je > 50 až ≤ 80 ml/min) není nutná úprava dávkování.

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min) by měla být podávána dávka doripenemu 250 mg každých 8 hodin (viz bod 6.6). U pacientů se závažnou renální nedostatečností (CrCl < 30 ml/min) by měl být doripenem podáván v dávce 250 mg každých 12 hodin (viz bod 6.6). U pacientů s předepsanou dávkou 1 g každých 8 hodin 4hodinovou infuzí má být dávkování přizpůsobeno podobně (středně závažné renální poškození: 500 mg každých 8 hodin; závažné renální poškození: 500 mg každých 12 hodin).

Vzhledem k omezenému množství údajů a očekávané vyšší expozici doripenemu a jeho metabolitům (doripenem-M-1) by u pacientů se závažnou renální nedostatečností měl být Doribax používán s opatrností (viz bod 5.2).

Dávkování u hemodialyzovaných pacientů

V následující tabulce je doporučené dávkování pro pacienty na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin.

CRRT procedura	Rychlost glomerulární filtrace	Dávka	Frekvence	Doba infuze ^{a,b}	Plánovaný cíl (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	každých 12hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	každých 12hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	každých 12hodin	4 hodiny	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuální metoda náhrady funkce ledvin; CVVH: kontinuální venovenózní hemofiltrace; CVVHDF: kontinuální venovenózní hemofiltrace; MIC: minimální inhibiční koncentrace

^a U pacientů s akutní renální insuficiencí léčených CRRT je doporučena 4hodinová infuze s přihlédnutím na možné zvýšení nonrenální clearance karabapenemu u pacientů s akutní renální nedostatečností.

^b Pacienti s chronickým renálním poškozením na CRRT mohou být léčeni buď 1hodinovou nebo 4hodinovou infuzí. Zejména se zřetelem na PK/PD, může být 4hodinová infuze vhodnější ke zvýšení podílu doby, kdy plazmatické koncentrace doripenemu během dávkovacího intervalu převyšují minimální inhibiční koncentrace (% TT > MIC) (viz bod 5.1).

U kontinuální terapie náhrady ledvin nebylo stanoveno doporučené dávkování pro patogeny s MIC ≤ 1 mg/l z důvodů možné akumulace doripenemu a metabolitů doripenemu-M-1 (viz bod 4.4. a 5.2). Díky omezeným klinickým údajům je doporučeno důkladné monitorování u hemodialyzovaných pacientů a je předpokládána zvýšená expozice na metabolity doripenemu-M-1 (viz bod 4.4).

Ke stanovení doporučeného dávkování u pacientů s jinými formami dialýzy není dostatek informací (viz bod 5.2).

Zhoršená funkce jater

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost o užívání přípravku Doribax u dětí do 18 let věku nebyla dosud stanovena. Není dostatek údajů.

Způsob podání

Doribax je před podáním intravenózní infuzí v trvání 1 nebo 4 hodin nutno rekonstituovat a dále naředít (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Hypersenzitivita na jakoukoli antibakteriální látku ze skupiny karbapenemů.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce nebo závažná kožní reakce) na jakoukoli jinou antibakteriální látku beta-laktamového typu (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Při zvolení doripenemu k léčbě jednotlivého pacienta má být vzata v úvahu vhodnost použití karbapenemového antibiotika založená na faktorech, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiná vhodná antibiotika a riziko výběru u bakterií rezistentních na karbapenemy.

Opatrnost při výběru antibiotika a dávky je doporučena při léčbě pacientů s latentní formou ventilátorové pneumonie (> 5 dní hospitalizace) a jiných případů nozokomiální pneumonie, kde se předpokládá nebo je potvrzena snížená citlivost patogenů, jako *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. (viz body 4.2 a 5.1).

Současné používání aminoglykosidů může být indikováno, jestliže je ve schválených indikacích také podezření nebo důkaz přítomnosti infekce *Pseudomonas aeruginosa* (viz bod 4.1).

Reakce hypersenzitivity

Závažné a příležitostně smrtelné reakce z přecitlivělosti (anafylaktické reakce) se vyskytly u pacientů, kterým byla podávána beta-laktamová antibiotika. Před zahájením léčby přípravkem Doribax je nutné se pečlivě dotázat na předchozí hypersenzitivní reakce na jiné léčivé látky této skupiny nebo na jiná beta-laktamová antibiotika. U pacientů s touto anamnézou musí být Doribax používán se zvýšenou opatrností. Pokud by se vyskytla hypersenzitivní reakce na doripenem, musí být jeho podávání okamžitě zastaveno a provedena vhodná opatření. Závažná akutní hypersenzitivní (anafylaktická) reakce vyžaduje okamžitou resuscitační péči.

Křeče

Při léčbě ostatními karbapenemy včetně doripenemu byly vzácně hlášeny křeče (viz bod 4.8).

V klinických studiích s doripenemem se křeče objevovaly častěji než u jedinců s předpokladem onemocnění centrálního nervového systému (CNS) (např. mozková příhoda nebo křeče v anamnéze), s poruchou renální funkce a u dávek vyšších než 500 mg.

Pseudomembranózní kolitida

U přípravku Doribax, byla hlášena pseudomembranózní kolitida způsobená *Clostridium difficile*, která se může lišit závažností od lehké až po život ohrožující. Proto je důležité zvážit možnost této diagnózy u pacientů, u kterých se během podávání nebo následně po podání přípravku Doribax vyskytuje průjem (viz bod 4.8).

Prerůstání necitlivých bakterií

Podávání doripenemu podobně jako ostatních antibiotik bylo spojeno s objevením se a selekcí kmenů se sníženou citlivostí. Pacienty je během léčby nutno důkladně monitorovat. Vyskytne-li se superinfekce, je nutno přijmout příslušná opatření. Je nutno se vyvarovat dlouhodobého podávání přípravku Doribax.

Lékové interakce s kyselinou valproovou

Současné podávání doripenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhalační pneumonitida

Při zkušebním podání přípravku Doribax inhalačně se vyskytla pneumonitida. Proto nemá být doripenem tímto způsobem podáván.

Kontinuální renální substituční terapie

Expozice metabolitu doripenemu-M-1 u pacientů na kontinuální terapii náhrady ledvin může být zvýšená na hodnoty, pro které nejsou v současnosti k dispozici žádné *in vivo* údaje o bezpečnosti. Metabolit nevykazuje plánovanou farmakologickou aktivitu, ale jiné farmakologické vlivy nejsou známy. Z tohoto důvodu je doporučeno důkladné bezpečnostní monitorování (viz bod 4.2 a 5.2).

Popis skupin pacientů léčených v klinických hodnoceních

Ve dvou klinických studiích u pacientů s nozokomiální pneumonií (N = 979) mělo 60 % klinicky hodnotitelných pacientů léčených přípravkem Doribax ventilátorovou pneumonií (VAP). Z nich mělo 50 % pozdní nástup VAP (definovaný jako výskyt po pěti dnech mechanické ventilace) a 54 % mělo APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II skóre > 15 a 32 % dostávalo současně aminoglykosidy (76 % více než 3 dny).

Ve dvou klinických studiích zahrnujících pacienty s komplikovanou intraabdominální infekcí (N = 962) léčené přípravkem Doribax byl u mikrobiologicky hodnotitelných pacientů nejčastějším místem infekce appendix (62 %). Na začátku mělo 51 % z nich generalizovanou peritonitidu. Dalšími zdroji infekce byla perforace tlustého střeva (20 %), komplikovaná cholecystitida (5 %) a infekce na jiných místech (14 %). Jedenáct procent pacientů mělo APACHE II skóre > 10; 9,5 % mělo pooperační infekce; 27 % pacientů mělo jeden nebo mnohočetné intraabdominální abscesy a u 4 % pacientů byla na počátku léčby současně bakteriémie.

Ve dvou klinických studiích u pacientů s komplikovanou infekcí močových cest (N = 1 179) mělo 52 %, mikrobiologicky hodnotitelných a přípravkem Doribax léčených pacientů komplikované infekce dolních močových cest. Pyelonefritidu mělo 48 % pacientů, z nichž u 16 % byla komplikovaná. Přetrvávající komplikace byly zaznamenány celkem u 54 % pacientů, 9 % mělo současně bakteriémii a 23 % bylo na počátku infikováno uropatogeny rezistentními na levofloxacin.

Zkušenost s podáním u silně imunokompromitovaných pacientů, kteří dostávají imunosupresiva, a u pacientů se závažnou neutropenií je omezená, protože tyto skupiny pacientů byly vyloučeny z klinického hodnocení fáze III.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytochromem P450 (CYP450) je doripenem metabolizován pouze v malé míře nebo vůbec. Na základě studií *in vitro* se neočekává, že doripenem bude inhibovat nebo indukovat aktivitu CYP450, a proto nejsou očekávány žádné interakce s léky metabolizovanými CYP450 (viz bod 5.2).

Bylo prokázáno, že současné podávání doripenemu a kyseliny valproové významně snižuje hladiny kyseliny valproové v séru pod terapeutické rozmezí. Snížení hladin kyseliny valproové může vést k nedostatečné kontrole nad záchvaty. Ve studii interakcí byly po současném podání doripenemu a kyseliny valproové významně snížené sérové koncentrace kyseliny valproové (AUC bylo sníženo o 63 %). Interakce měla rychlý nástup. Vzhledem k tomu, že pacientům byly podány jen čtyři dávky doripenemu, nelze při delším současném podávání vyloučit další pokles hladin kyseliny valproové. Snížení hladin kyseliny valproové bylo rovněž hlášeno při podávání spolu s jinými karbapenemy, kdy bylo dosaženo 60 – 100 % poklesu hladin kyseliny valproové v přibližně dvou dnech. Proto by měla být zvážena alternativní antibakteriální nebo doplňující antikonvulzivní léčba.

Probenecid soupeří s doripenem o renální tubulární sekreci a snižuje jeho renální clearance. Když byl při studiu interakce současně s doripenem podán probenecid, stoupla průměrná hodnota AUC doripenemu o 75 %. Z tohoto důvodu se současné podávání probenecidu s přípravkem Doribax nedoporučuje. Interakci s jinými léčivými přípravky, které se vylučují tubulární sekrecí, nelze vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro doripenem jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání v těhotenství. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Doribax by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je doripenem vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že doripenem a jeho metabolity přestupují do mléka. Rozhodnutí, zda pokračovat či přerušit kojení nebo zda pokračovat či přerušit léčbu přípravkem Doribax, musí být provedeno na základě zvážení přínosu kojení pro dítě a předpokládaného přínosu léčby přípravkem Doribax pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se potenciálních účinků doripenemu na fertilitu u mužů nebo žen nejsou dostupné. Intravenózní injekce doripenemu neměla nežádoucí účinky na obecnou fertilitu léčených samců a samic potkanů nebo postnatální vývoj a schopnost reprodukce potomků u dávek do 1 g/kg/den (založeno na AUC, minimálně odpovídá expozici u člověka při dávce 500 mg podávaných každých 8 hodin).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě hlášených nežádoucích účinků se nepředpokládá, že by Doribax ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z 3 142 dospělých pacientů (z nichž bylo 1 817 léčeno přípravkem Doribax) hodnocených z hlediska bezpečnosti ve II. a III. fázi klinických studií se vyskytly nežádoucí účinky vyvolané přípravkem Doribax v dávce 500 mg podávané každých 8 hodin u 32 % pacientů. Pro nežádoucí účinky bylo podávání přípravku Doribax ukončeno u 0,1 % z celkového počtu pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k vysazení přípravku Doribax, byly nauzea (0,1 %), průjem (0,1 %), pruritus (0,1 %), vulvovaginální mykotické infekce (0,1 %), zvýšení hladiny jaterních enzymů (0,2 %) a vyrážka (0,2 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy (10 %), průjem (9 %) a nauzea (8 %). Bezpečnostní profil přibližně u 500 pacientů, kteří dostávali Doribax 1 g každých 8 hodin formou 4hodinové infuze ve fázi I, II a III klinických studií, byl konzistentní s bezpečnostním profilem u pacientů léčených 500 mg každých 8 hodin.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zjištěné během klinických studií a postmarketingových zkušeností s přípravkem Doribax jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Skupiny četností jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky zjištěné během klinických studií a postmarketingových zkušeností s přípravkem Doribax	
Infekce a infestace	Časté: ústní kandidóza, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: trombocytopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4) Není známo: anafylaxe (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému	Velmi časté: bolest hlavy Méně časté: křeče (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Časté: flebitida
Gastrointestinální poruchy	Časté: nauzea, průjem Méně časté: kolitida vyvolaná <i>C. difficile</i> (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění, vyrážka Není známo: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom

4.9 Předávkování

Ve studii fáze I, kdy byly zdravým jedincům podávány 2 g doripenemu každých 8 hodin po dobu 10 až 14 dní, a to formou infuze trvající 1 hodinu, byla incidence vyrážky velmi častá (5 z 8 jedinců). Vyrážka vymizela do 10 dní od ukončení podávání doripenemu.

V případě předávkování musí být podávání přípravku Doribax ukončeno a zahájena celková podpůrná léčba a udržována až do vyloučení přípravku močí. Doribax může být odstraněn hemodialýzou nebo kontinuální terapií náhrady funkce ledvin (viz bod 5.2). Nicméně o použití některé z těchto metod k léčbě předávkování však nejsou dostupné žádné informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy, ATC kód: J01DH04.

Mechanismus účinku

Doripenem je syntetická karbapenemová antibakteriální látka.

Baktericidní účinek doripenemu je dán inhibicí biosyntézy stěny bakteriální buňky. Doripenem inaktivuje mnohočetné, základní penicilin vázající proteiny (PBP) s výslednou inhibicí syntézy buněčné stěny a s následnou smrtí buňky.

In vitro vykázal doripenem malý potenciál antagonizovat nebo být antagonizován jinými antibakteriálními látkami. Aditivní účinek nebo slabý synergický účinek s amikacinem a levofloxacinem byl pozorován u *Pseudomonas aeruginosa* a s daptomycinem, linezolidem, levofloxacinem a vankomycinem u grampozitivních bakterií.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibakteriálních látek bylo prokázáno, že doba, kdy plazmatická koncentrace doripenemu přesáhne minimální inhibiční koncentraci (%T > MIC) infikujícího organismu, nejlépe korelovala s účinností v preklinických farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) studiích. Monte Carlo simulace s použitím výsledků citlivosti patogenu z dokončených studií III. fáze a populačních farmakokinetických údajů naznačují, že cílové %T > MIC 35 % bylo dosaženo u více než 90 % pacientů s nozokomiální pneumonií, komplikovanými infekcemi močových cest a komplikovanými intraabdominálními infekcemi, u všech stupňů renálních funkcí.

Prodloužení doby infuze doripenemu na 4 hodiny maximalizuje %T > MIC pro podanou dávku a je základem možnosti použít aplikaci formou čtyřhodinové infuze u pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie. U závažně nemocných pacientů nebo u pacientů s narušenou imunitní odpovědí může být vhodnější 4hodinová infuze, aby bylo dosaženo cílové T > MIC 50 % u minimálně 95 % pacientů, pokud se ukázalo, nebo se předpokládá, že MIC doripenemu pro známé nebo suspektní patogeny je $\geq 0,5$ mg/l (viz bod 4.2.). U jedinců s normální funkcí ledvin pro patogeny s MIC ≤ 4 mg/l

pro doripenem podporovala Monte Carlo simulace použití dávky 500 mg v 4hodinových infuzích každých 8 hodin.

Mechanismus rezistence

Mezi mechanismy bakteriální rezistence, které ovlivňují účinek doripenemu, patří inaktivace léčivé látky enzymy hydrolyzujícími karbapenem, mutace PBP nebo získané PBP, snížení permeability zevní membrány nebo aktivní eflux. Doripenem je stabilní proti hydrolýze většinou beta-laktamáz, včetně penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných beta-laktamáz hydrolyzujících karbapenem. Druhy rezistentní na ostatní karbapenemy většinou vykazují ko-rezistenci na doripenem. Stafylokoky rezistentní na methicilin je nutno vždy považovat za rezistentní na doripenem. Stejně jako pro jiné antimikrobiální látky, včetně karbapenemů, bylo zjištěno, že doripenem selektuje rezistentní bakteriální kmeny.

Hranice citlivosti (Breakpoints)

Hranice pro minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou následující:

Druhově nespecifikované	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
Staphylococci	odvozeno od hranice citlivosti na methicilin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. jiné než <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterococci	“nevhodný cíl”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (insufficient evidence – nedostatečný průkaz)
Anaeroby	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v průběhu času, a je proto žádoucí získat lokální informace o rezistenci, zejména pokud jde o léčbu závažných infekcí. Když je lokální prevalence rezistence taková, že je užití látky sporné přinejmenším u některých typů infekcí, je nezbytné požádat o radu odborníka.

V Evropské unii byly hlášeny lokalizované klastry infekcí vyvolaných mikroorganismy rezistentními na karbapenem. Informace uvedené níže dává pouze přibližné informace o pravděpodobnosti, zda mikroorganismy budou citlivé na doripenem nebo nikoliv.

Obvykle citlivé druhy:

Grampozitivní aeroby

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (pouze methicilin citlivé kmeny)*[^]

Staphylococcus spp. (pouze methicilin citlivé kmeny)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegativní aeroby

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.
 Anaeroby
*Bacteroides fragilis**
*Bacteroides caccae**
Bacteroides ovatus
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides thetaiotaomicron**
*Bacteroides vulgatus**
Bilophila wadsworthia
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.
Sutterella wadsworthia

Kmeny, u kterých získaná rezistence může být problém:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia^{S+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Mikroorganismy s přirozenou rezistencí:

Grampozitivní aeroby
Enterococcus faecium

Gramnegativní aeroby
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

- * druhy, proti kterým byla účinnost prokázána v klinických studiích
- \$ druhy, které vykazují přirozenou střední citlivost
- + druhy s > 50 % získanou rezistencí v jednom nebo více členských státech
- ^ všechny stafylokoky rezistentní na methicilin je nutno považovat za rezistentní na doripenem

Údaje z klinických studií

Ventilátorová pneumonie (pneumonie spojená s umělou plicní ventilací)

Ve studii s 233 pacienty s pozdním počátkem VAP se nepodařilo prokázat non-inferioritu 7denní léčby doripenemem (1 g každých 8 hodin prostřednictvím 4hodinové infuze) ve srovnání s 10denním cyklem imipenemu/cilastatinu (1 g každých 8 hodin jako 1hodinová infuze). Kromě toho bylo možno pacientům podat specifickou podpůrnou léčbu. Na základě doporučení nezávislé komise sledující údaje byla studie ukončená dříve. Stupeň klinického vyléčení byl při návštěvě na konci 10. dne numericky nižší u pacientů v ramenu s doripenemem podle primární mikrobiologické analýzy intent-to-treat (MITT) (45,6 % oproti 56,8 %; 95 % interval spolehlivosti (CI): -26,3 %; 3,8 % a ko-primárního mikrobiologického vyhodnocení (ME) (49,1 % [28/57] versus 66,1 % [39/59]); 95 % CI: -34,7 %; 0,8 %). V analýze MITT byla po 28 dnech celková míra úmrtnosti vyšší u pacientů léčených doripenemem (21,5 % oproti 14,8 %; 95 % CI: -0,5 %; 18,5 %). Rozdíl v podílu klinického vyléčení mezi doripenemem a imipenemem/cilastatinem byl vyšší u pacientů s APACHE skóre > 15 (16/45 [36 %] oproti 23/46 [50 %]) a u pacientů s infekcí *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] oproti 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrné $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ doripenemu jsou napříč studiemi po podání dávky 500 mg během 1 hodiny zdravým jedincům 23 $\mu\text{g/ml}$ a 36 $\mu\text{g.h/ml}$. Průměrná $C_{\max}$ doripenemu byla po podání dávek 500 mg a 1 g během 4 hodin zdravým jedincům 8 $\mu\text{g/ml}$ a 17 $\mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-\infty}$ 34 $\mu\text{g.h/ml}$ a 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Po opakovaných intravenózních infuzích doripenemu jedincům s normální renální funkcí v dávkách 500 mg nebo 1 g každých 8 hodin po dobu 7 až 10 dnů nedošlo k akumulaci doripenemu.

Farmakokinetika doripenemu u dospělých s cystickou fibrózou po podání jedné dávky 4hodinovou infuzí je stejná jako u dospělých bez cystické fibrózy. Adekvátní a dobře kontrolované studie ke stanovení bezpečnosti a účinnosti doripenemu u pacientů s cystickou fibrózou nebyly provedeny.

Distribuce v organismu

Průměrná vazba doripenemu na plazmatické bílkoviny byla přibližně 8,1 % a nebyla závislá na koncentraci v plazmě. Distribuční objem v rovnovážném stavu je přibližně 16,8 l, podobný jako objem extracelulární tekutiny u člověka. Doripenem prostupuje dobře do různých tělních tekutin a tkání, jako je tkáň dělohy, retroperitoneální tekutina, tkáň prostaty, žlučníku a moč.

Biotransformace

Doripenem je metabolizován na mikrobiologicky inaktivní metabolit s otevřeným kruhem primárně dehydropeptidázou-I. Doripenem je metabolizován pouze málo nebo vůbec prostřednictvím cytochromu P450 (CYP450). V *in vitro* studiích bylo stanoveno, že doripenem neinhibuje ani neindukuje aktivitu isoforem CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4.

Eliminace z organismu

Doripenem je primárně vylučován v nezměněné formě ledvinami. Průměrný plazmatický terminální poločas vylučování doripenemu je u zdravých mladých jedinců přibližně 1 hodina a plazmatická clearance přibližně 15,9 l/hod. Průměrná renální clearance je 10,3 l/hod. Velikost této hodnoty ve spojení s významným snížením vylučování doripenemu pozorovaným při souběžném podávání probenecidu naznačuje, že doripenem podstupuje glomerulární filtraci, tubulární sekreci a reabsorpci. U mladých zdravých dospělých jedinců bylo po jednorázovém podání dávky 500 mg přípravku Doribax v moči nalezeno 71 % nezměněné léčivé látky a 15 % neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem. Po podání jedné dávky 500 mg radioaktivně značeného doripenemu zdravým mladým dospělým jedincům bylo ve stolici nalezeno méně než 1 % radioaktivity. Farmakokinetika doripenemu je lineární v rozmezí dávek 500 mg až 2 g, pokud jsou dávky podávány intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny a v rozmezí dávek 500 mg až 1 g, pokud jsou dávky podávány intravenózní infuzí po dobu 4 hodin.

Renální nedostatečnost

Po jedné dávce 500 mg přípravku Doribax, při srovnání se stejně starými zdravými jedinci s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), se AUC doripenemu u jedinců s mírným zhoršením renálních funkcí ($\text{CrCl} 51 - 79 \text{ ml/min}$) zvýšila 1,6krát, u pacientů se středně závažnou poruchou renálních funkcí ($\text{CrCl} 31 - 50 \text{ l/min}$) 2,8krát a u pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$) 5,1krát. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se ve srovnání se zdravými jedinci očekává významné zvýšení AUC mikrobiologicky inaktivního metabolitu (doripenemu-M-1) s otevřeným kruhem. U pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin léčným přípravkem Doribax je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2). Ve studii, kde bylo léčeno 12 pacientů v terminální fázi renálního selhání jednou dávkou 500 mg doripenemu 1hodinovou infuzí, u kterých byla ve srovnání se zdravými jedinci zvýšená systémová expozice doripenemu a doripenemu-M-1. Množství doripenemu a doripenemu-M-1, které bylo odstraněno během 12hodinové procedury CVVH, bylo přibližně 21 % resp. 10 % podané dávky a během 12hodinové procedury CVVHDF bylo odstraněno přibližně 21 % resp. 8 % podané dávky. U pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin je doporučena úprava dávkování taková, aby bylo dosaženo systémových expozic doripenemu podobných jako u jedinců s normální

funkcí ledvin, kteří dostávali dávku 500 mg doripenemu formou 1hodinové infuze, a aby byla po dobu nejméně 35 % dávkovacího intervalu udržena koncentrace doripenemu vyšší než je minimální inhibiční koncentrace 1 mg/l, a aby expozice doripenemu a metabolitu doripenemu-M-1 byla po celou dobu nižší, než jsou hodnoty, které byly pozorovány u zdravých jedinců po 1hodinové infuzi 1 g doripenemu každých 8 hodin. Toto doporučené dávkování bylo odvozeno z modelových údajů od jedinců s terminální fází renálního onemocnění na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin a také bylo vzato v úvahu potenciální zvýšení nonrenální clearance karbapenemů u pacientů s akutní renální insuficiencí ve srovnání s pacienty s chronickým renálním poškozením. U této skupiny pacientů měl doripenem-M-1 pomalou eliminaci a poločas (AUC) nebyl dostatečně stanoven. Proto nelze vyloučit, že expozice u pacientů na kontinuální terapii náhrady funkce ledvin bude vyšší, než se očekává a tudíž vyšší, než expozice metabolitů pozorovaná u zdravých osob po 1hodinové infuzi 1 g doripenemu každých 8 hodin. *In vivo* následky takto zvýšených expozic nejsou známy, jelikož údaje o farmakologické aktivitě, s výjimkou údajů o antimikrobiologické aktivitě, chybí (viz bod 4.4). Pokud bude při kontinuální terapii náhrady funkce ledvin zvýšena dávka doripenemu nad doporučené dávkování, systémové expozice metabolitů doripenemu-M-1 budou ještě vyšší. Klinické následky takového zvýšení expozic nejsou známy.

Systémové expozice doripenemu a doripenemu-M-1 u hemodialyzovaných pacientů v terminální fázi renálního selhání jsou podstatně vyšší než u zdravých jedinců. Ve studii, kde šest jedinců s terminálním renálním selháním dostalo jednu dávku 500 mg doripenemu formou i.v. infuze, bylo množství doripenemu a doripenemu-M-1, které bylo odstraněno během 4hodinové hemodialýzy přibližně 46 % dávky, resp. 6 % dávky. Není dostatek informací, na základě kterých by bylo možné učinit doporučení ohledně úpravy dávek u pacientů na intermitentní hemodialýze nebo jiné dialyzační metodě než je kontinuální terapie náhrady funkce ledvin (viz bod 4.2).

Zhoršená funkce jater

Farmakokinetika doripenemu nebyla u pacientů se zhoršenou funkcí jater stanovena. Jelikož není pravděpodobné, že by byl doripenem metabolizován játry, neočekává se ani, že by byla farmakokinetika doripenemu ovlivněna zhoršenou funkcí jater.

Starší pacienti

Byl hodnocen vliv věku na farmakokinetiku doripenemu u zdravých starších mužů a žen (66 - 84 roků). Ve srovnání s mladými dospělými stoupla u starších jedinců AUC o 49 %. Tyto změny byly přisuzovány především s věkem souvisejícím změnám funkce ledvin. U starších jedinců není nutná úprava dávky s výjimkou případů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku doripenemu byl hodnocen u zdravých mužů a žen. U žen byla AUC doripenemu o 13 % vyšší než u mužů. Úprava dávky v závislosti na pohlaví není nutná.

Rasa

Vliv rasy na farmakokinetiku doripenemu byl hodnocen během populační farmakokinetické analýzy. Mezi rasovými skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v průměrné clearance doripenemu, proto není nutná úprava dávkování u různých ras.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Vzhledem k designu studií toxicity po opakovaném podávání a rozdílům ve farmakokinetice u zvířat a u lidí nebyla v těchto studiích zajištěna nepřetržitá expozice u zvířat.

Ve studiích na potkanech a králících nebyla pozorována reprodukční toxicita. Tyto studie však mají omezený význam, protože byly provedeny s dávkováním jednou denně, což u zvířat znamenalo méně než jednu desetinu denní expozice doripenemu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Uchovávání rekonstituovaných roztoků: Po naředění sterilní vodou na injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) může být suspenze přípravku Doribax uchovávána v injekční lahvičce po dobu až 1 hodiny při teplotě do 30° C, než je přenesena do infuzního vaku a v něm dále naředěna.

Po naředění v infuzním vaku, musí být infuze přípravku Doribax uchovávána při pokojové teplotě nebo v chladničce a ukončena podle časového rozvrhu uvedeného v následující tabulce:

Doba, za kterou musí být ukončena rekonstituce, naředění a infuze přípravku Doribax infuzní roztok

Infuzní roztok	Roztok uchovávaný při pokojové teplotě	Roztok uchovávaný v chladničce při teplotě 2° C – 8° C
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodin	72 hodin*
⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodin*

* Jakmile je roztok vyndán z chladničky, musí být infuze ukončena během uvedené doby stability při pokojové teplotě, uvedený celkový čas uchovávání v chladničce, čas dosažení pokojové teploty a čas infuze nesmějí být delší než čas stability při uchovávání v chladničce.

⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) se nesmí použít pro infuzi trvající déle než 1 hodinu.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána pro časy a roztoky uvedené v předcházející tabulce.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání zodpovědný uživatel. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8° C, pokud nebyla příprava a naředění provedeno za kontrolovaných a schválených aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a infuzních roztoků jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá 20 ml injekční lahvička ze skla typu I.

Léčivý přípravek je dodáván v krabičkách obsahujících 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití.

Před infuzí je Doribax rozpuštěn a dále naředěn.

Příprava dávky 500 mg roztoku pro infuzi za použití 500 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ní, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění. Formou infuze aplikujte všechny roztok, aby byla podána dávka 500 mg doripenemu.

Příprava dávky 250 mg roztoku pro infuzi za použití 500 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ní, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění.
4. Odeber 55 ml tohoto roztoku z infuzního vaku a znehodnoťte je. Formou infuze aplikujte zbývající roztok, aby byla podána dávka 250 mg doripenemu.

Doribax roztoky pro infuze jsou v rozmezí od čirých bezbarvých roztoků po roztoky, které jsou čiré až slabě nažloutlé. Variabilita zabarvení v tomto rozmezí nemá vliv na účinnost přípravku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/467/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik nebo z důvodů dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Neuplatňuje se.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doribax 250 mg prášek pro infuzní roztok
Doripenemum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá doripenemum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/467/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doribax 250 mg prášek na infuzi
Doripenemum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum 250 mg (jako doripenemum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

250 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v.podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/467/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doribax 500 mg prášek pro infuzní roztok
Doripenemum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá doripenemum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/467/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doribax 500 mg prášek na infuzi
Doripenemum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum 500 mg (jako doripenemum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

500 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/467/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Doribax 250 mg prášek pro infuzní roztok doripenemum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Doribax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Doribax používat
3. Jak se Doribax používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Doribax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Doribax a k čemu se používá

Doribax obsahuje léčivou látku doripenem. Tento přípravek je antibiotikum, které usmrcuje různé typy bakterií, které jsou příčinou infekcí v různých částech těla.

Doribax se používá u dospělých k léčbě následujících infekcí:

- Zápal plic (závažný typ infekce hrudníku nebo plic), kterým jste se nakazil(a) v nemocnici nebo v podobném zařízení. Patří sem pneumonie (zápal plic), kterou jste dostal(a), když jste byl(a) připojen(a) na přístroj, jenž vám pomáhal dýchat.
- Komplikované infekce v oblasti okolo žaludku (břišní infekce).
- Komplikované infekce močových cest včetně infekčního onemocnění ledvin a případů, kdy se infekce rozšíří do krevního oběhu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Doribax používat

Nepoužívejte Doribax:

- Jestliže jste alergický/á na doripenem.
- Jestliže jste alergický/á na jiná antibiotika, například na peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy (která se používají pro léčbu různých infekcí), protože byste mohl(a) být alergický(á) také na Doribax.

Nepoužívejte tento přípravek, jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Jestliže si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude podán Doribax.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Doribax se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou a jestliže máte:

- Onemocnění ledvin. Může být nezbytné, aby Vám lékař snížil dávku přípravku Doribax.
- Průjem. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, že máte krvavý průjem před zahájením léčby přípravkem Doribax, v jejím průběhu nebo po jejím skončení. Je to proto, že můžete trpět onemocněním, které se nazývá kolitida (zánět střev). **Bez předchozího vyšetření lékařem neužívejte k léčbě průjmu žádný lék.**

- Poruchy centrálního nervového systému, jako je mozková příhoda a křeče. Během léčby přípravkem Doribax a antibiotiky, která účinkují podobně jako Doribax, byly hlášeny křeče. Zatímco antibiotika, včetně přípravku Doribax, zabíjejí určité druhy bakterií, jiné bakterie a plísňe mohou pokračovat v růstu více než normálně. Toto se nazývá přerůstání. Lékař Vás bude sledovat a v případě přerůstání Vás bude léčit, pokud to bude nezbytné.

Doribax se nesmí inhalovat, protože to může způsobit zánět plic (pneumonitis).

Děti a dospívající

Doribax není určen pro podání dětem a mladistvým (do 18 let věku), protože o bezpečném podávání dětem a mladistvým není dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Doribax

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích nebo rostlinných přípravcích, které užíváte, které nebo jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Informujte lékaře, pokud užíváte:

- **kyselinu valproovou nebo natrium-valproát** (používá se pro léčbu epilepsie, bipolární poruchy, migrény nebo schizofrenie)
- **probenecid** (používá se pro léčbu dny nebo vysokých hladin kyseliny močové v krvi).

Váš lékař rozhodne o tom, zda byste měl(a) používat přípravek Doribax v kombinaci s těmito přípravky.

Těhotenství a kojení

Informujte lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat Doribax, pokud:

- Jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná. Lékař rozhodne, zda byste měla Doribax užívat.
- Kojíte nebo plánujete kojit. Malé množství tohoto léku by mohlo přestupovat do mléka a to by mohlo mít vliv na dítě. Lékař proto rozhodne, zda byste během kojení měla Doribax používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Doribax ovlivnil Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Doribax používá

Kolik se přípravku Doribax podává

- Váš lékař rozhodne, kolik budete přípravku Doribax potřebovat a po jak dlouhou dobu.

Dospělí (včetně osob nad 65 let věku)

- Obvyklá dávka je 500 mg každých 8 hodin. Každá dávka se podává během jedné nebo čtyř hodin.
- Léčebná kúra trvá obvykle 5 až 14 dní.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, může lékař snížit dávku přípravku Doribax na 250 mg podávaných během jedné nebo čtyř hodin každých osm nebo 12 hodin.

Jak je Doribax podáván

- Doribax bude připraven a podán Vám lékařem nebo sestrou formou nitrožilní infuze trvající jednu nebo čtyři hodiny do jedné z žil (toto se někdy nazývá „kapačka“).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Doribax

Příznaky předávkování mohou zahrnovat vyrážku. Jestliže jste znepokojen(a) tím, že jste mohl(a) dostat příliš mnoho přípravku Doribax, řekněte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít dávku přípravku Doribax

Jestliže jste znepokojen(a) tím, že jste možná vynechal(a) dávku přípravku Doribax, řekněte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Je důležité, abyste byl(a) léčen(a) přípravkem Doribax tak dlouho, jak dlouho to lékař bude považovat za nezbytné.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky

Informujte neprodleně lékaře, pokud zpozorujete některé z těchto nežádoucích účinků, protože můžete potřebovat neodkladnou léčbu:

- Náhlé otoky rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání. Toto mohou být příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce a mohou být život ohrožující.
- Závažné kožní reakce projevující se rozsáhlou vyrážkou, odlupováním kůže a puchýři v ústech, očích a na genitáliích (toxická epidermální nekrolýza nebo Stevens-Johnsonův syndrom).
- Máte-li před léčbou, během léčby nebo po léčbě přípravkem Doribax krvavý průjem (kolitida způsobená *Clostridium difficile*).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 z 10 osob)

- Vyrážka, svědění nebo kopřivka
- Průjem.
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zánět žilní stěny v místě, kde je nitrožilní infuze (neboli „kapačka“) zavedena do žíly (flebitida)
- Kvasinková infekce (moučnivka) ve Vašich ústech nebo pochvě
- Zvýšení hladin některých jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují až 1 ze 100 osob)

- Snížení počtu krevních destiček, což může zvýšit riziko tvorby modřin a krvácení
- Snížení počtu bílých krvinek, což může zvýšit riziko infekcí
- Křeče.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli nežádoucí účinek, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Doribax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a lahvičce. První dvě číslíčka označují měsíc. Další čtyři číslíčka označují rok. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Doribax obsahuje

- Léčivou látkou je doripenemum. Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá 250 mg doripenemum.

Jak Doribax vypadá a co obsahuje toto balení

Doribax je bílý až slabě nažloutlý krystalický prášek ve skleněné injekční lahvičce. Doribax je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV/SA
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

Johnson & Johnson D. O. O.
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filial
Tel: + 372 17 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 809 0000

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA, LDA
Tel: +351 21 4368835

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

România

Johnson&Johnson România SRL

Tel: +40 21 2071800

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1 401 18 30

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Italia

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Tel: +370 5 278 68 88

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Každá injekční lahvička je jen pro jednorázové použití.

Doribax je rekonstituován a před infuzí dále naředěn.

Příprava dávky 250 mg roztoku pro infuzi za použití 250 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 250 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ní, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 50 ml nebo 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění. Formou infuze aplikujte všechen roztok, aby byla podána dávka 250 mg doripenemu.

Doribax roztoky pro infuze jsou v rozmezí od čirých bezbarvých roztoků po roztoky, které jsou číré až slabě nažloutlé. Variabilita zabarvení v tomto rozmezí nemá vliv na účinnost přípravku.

Uchovávání připravených roztoků

Po naředění sterilní vodou na injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) může být suspenze přípravku uchovávána v lahvičce po dobu 1 hodiny při teplotě do 30° C, než je přenesena do infuzního vaku a v něm dále naředěna.

Po naředění v infuzním vaku, musí být infuze přípravku Doribax uchovávána při pokojové teplotě nebo v chladničce a ukončena podle časového rozvrhu uvedeného v následující tabulce:

Doba, za kterou musí být ukončena rekonstituce, naředění a infuze přípravku Doribax infuzní roztok

Infuzní roztok	Roztok uchovávaný při pokojové teplotě	Roztok uchovávaný v chladničce při teplotě 2° C – 8° C
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodin	72 hodin*
⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodin*

* Jakmile je roztok vyndán z chladničky, musí být infuze ukončena během uvedené doby stability při pokojové teplotě, uvedený celkový čas uchovávání v chladničce, čas dosažení pokojové teploty a čas infuze nesmějí být delší než čas stability při uchovávání v chladničce.

⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) se nesmí použít pro infuzi trvající déle než 1 hodinu.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána pro časy a roztoky uvedené v předcházející tabulce.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání zodpovědný uživatel. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8° C, pokud byla příprava a naředění provedeno za kontrolovaných a schválených aseptických podmínek.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Doribax 500 mg prášek pro infuzní roztok doripenemum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Doribax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Doribax používat
3. Jak se Doribax používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Doribax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Doribax a k čemu se používá

Doribax obsahuje léčivou látku doripenem. Tento přípravek je antibiotikum, které usmrcuje různé typy bakterií, které jsou příčinou infekcí v různých částech těla.

Doribax se používá u dospělých k léčbě následujících infekcí:

- Zápal plic (závažný typ infekce hrudníku nebo plic), kterým jste se nakazil(a) v nemocnici nebo v podobném zařízení. Patří sem pneumonie (zápal plic), kterou jste dostal(a), když jste byl(a) připojen(a) na přístroj, jenž vám pomáhal dýchat.
- Komplikované infekce v oblasti okolo žaludku (břišní infekce).
- Komplikované infekce močových cest včetně infekčního onemocnění ledvin a případů, kdy se infekce rozšíří do krevního oběhu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Doribax používat

Nepoužívejte Doribax:

- Jestliže jste alergický/á na doripenem.
- Jestliže jste alergický/á na jiná antibiotika, například na peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy (která se používají pro léčbu různých infekcí), protože byste mohl(a) být alergický(á) také na Doribax.

Nepoužívejte tento přípravek, jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Jestliže si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude podán Doribax.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Doribax se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou a jestliže máte:

- Onemocnění ledvin. Může být nezbytné, aby Vám lékař snížil dávku přípravku Doribax.
- Průjem. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, že máte krvavý průjem před zahájením léčby přípravkem Doribax, v jejím průběhu nebo po jejím skončení. Je to proto, že můžete trpět onemocněním, které se nazývá kolitida (zánět střev). **Bez předchozího vyšetření lékařem neužívejte k léčbě průjmu žádný lék.**

- Poruchy centrálního nervového systému, jako je mozková příhoda a křeče. Během léčby přípravkem Doribax a antibiotiky, která účinkují podobně jako Doribax, byly hlášeny křeče. Zatímco antibiotika, včetně přípravku Doribax, zabíjejí určité druhy bakterií, jiné bakterie a plísňe mohou pokračovat v růstu více než normálně. Toto se nazývá přerůstání. Lékař Vás bude sledovat a v případě přerůstání Vás bude léčit, pokud to bude nezbytné.

Doribax se nesmí inhalovat, protože to může způsobit zánět plic (pneumonitis).

Děti a dospívající

Doribax není určen pro podání dětem a mladistvým (do 18 let věku), protože o bezpečném podávání dětem a mladistvým není dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Doribax

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích nebo rostlinných přípravcích, které užíváte, které nebo jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Informujte lékaře, pokud užíváte:

- **kyselinu valproovou nebo natrium-valproát** (používá se pro léčbu epilepsie, bipolární poruchy, migrény nebo schizofrenie)
- **probenecid** (používá se pro léčbu dny nebo vysokých hladin kyseliny močové v krvi).

Váš lékař rozhodne o tom, zda byste měl(a) používat přípravek Doribax v kombinaci s těmito přípravky.

Těhotenství a kojení

Informujte lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat Doribax, pokud:

- Jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná. Lékař rozhodne, zda byste měla Doribax užívat.
- Kojíte nebo plánujete kojít. Malé množství tohoto léku by mohlo přestupovat do mléka a to by mohlo mít vliv na dítě. Lékař proto rozhodne, zda byste během kojení měla Doribax používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Doribax ovlivnil Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Doribax používá

Kolik se přípravku Doribax podává

- Váš lékař rozhodne, kolik budete přípravku Doribax potřebovat a po jak dlouhou dobu.
- **Dospělí (včetně osob nad 65 let věku)**
- Obvyklá dávka je 500 mg každých 8 hodin. Každá dávka se podává během jedné nebo čtyř hodin.
- Léčebná kúra trvá obvykle 5 až 14 dní.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, může lékař snížit dávku přípravku Doribax na 250 mg podávaných během jedné nebo čtyř hodin každých osm nebo 12 hodin.

Jak je Doribax podáván

- Doribax bude připraven a podán Vám lékařem nebo sestrou formou nitrožilní infuze trvající jednu nebo čtyři hodiny do jedné z žil (toto se někdy nazývá „kapačka“).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Doribax

Příznaky předávkování mohou zahrnovat vyrážku. Jestliže jste znepokojen(a) tím, že jste mohl(a) dostat příliš mnoho přípravku Doribax, řekněte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít dávku přípravku Doribax

Jestliže jste znepokojen(a) tím, že jste možná vynechal(a) dávku přípravku Doribax, řekněte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Je důležité, abyste byl(a) léčen(a) přípravkem Doribax tak dlouho, jak dlouho to lékař bude považovat za nezbytné.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky

Informujte neprodleně lékaře, pokud zpozorujete některé z těchto nežádoucích účinků, protože můžete potřebovat neodkladnou léčbu:

- Náhlé otoky rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání. Toto mohou být příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce a mohou být život ohrožující.
- Závažné kožní reakce projevující se rozsáhlou vyrážkou, odlupováním kůže a puchýři v ústech, očích a na genitáliích (toxická epidermální nekrolýza nebo Stevens-Johnsonův syndrom).
- Máte-li před léčbou, během léčby nebo po léčbě přípravkem Doribax krvavý průjem (kolitida způsobená *Clostridium difficile*).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 z 10 osob)

- Vyrážka, svědění nebo kopřivka
- Průjem
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zánět žilní stěny v místě, kde je nitrožilní infuze (neboli „kapačka“) zavedena do žíly (flebitida)
- Kvasinková infekce (moučnivka) ve Vašich ústech nebo pochvě
- Zvýšení hladin některých jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují až 1 ze 100 osob)

- Snížení počtu krevních destiček, což může zvýšit riziko tvorby modřin a krvácení
- Snížení počtu bílých krvinek, což může zvýšit riziko infekcí
- Křeče.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli nežádoucí účinek, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Doribax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a lahvičce. První dvě číslíčka označují měsíc. Další čtyři číslíčka označují rok. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Doribax obsahuje

- Léčivou látkou je doripenemum. Jedna injekční lahvička obsahuje doripenemum monohydricum, což odpovídá 500 mg doripenemum.

Jak Doribax vypadá a co obsahuje toto balení

Doribax je bílý až slabě nažloutlý krystalický prášek ve skleněné injekční lahvičce. Doribax je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV/SA
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

Johnson & Johnson D. O. O.
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filial
Tel: + 372 17 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 809 0000

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA, LDA
Tel: +351 21 4368835

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

România

Johnson&Johnson România SRL

Tel: +40 21 2071800

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1 401 18 30

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Italia

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Tel: +370 5 278 68 88

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Každá injekční lahvička je jen pro jednorázové použití.

Doribax je rekonstituován a před infuzí dále naředěn.

Příprava dávky 500 mg roztoku pro infuzi za použití 500 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ní, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění. Formou infuze aplikujte všechny roztok, aby byla podána dávka 500 mg doripenemu.

Příprava dávky 250 mg roztoku pro infuzi za použití 500 mg injekční lahvičky

1. Přidejte 10 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekční lahvičky a zatřepejte s ním, aby se vytvořila suspenze.
2. Zkontrolujte suspenzi vizuálně na přítomnost nečistot. Poznámka: suspenze není určena k přímému použití.
3. Natáhněte suspenzi pomocí jehly do stříkačky a přidejte ji do infuzního vaku s obsahem 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) a promíchejte pro kompletní rozpuštění.

4. Odeberte 55 ml tohoto roztoku z infuzního vaku a znehodnoťte je. Formou infuze aplikujte zbývající roztok, aby byla podána dávka 250 mg doripenemu.

Doribax roztoky pro infuze jsou v rozmezí od čirých bezbarvých roztoků po roztoky, které jsou čiré až slabě nažloutlé. Variabilita zabarvení v tomto rozmezí nemá vliv na účinnost přípravku.

Uchovávání připravených roztoků

Po naředění sterilní vodou na injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) může být suspenze přípravku uchovávána v lahvičce po dobu 1 hodiny při teplotě do 30° C, než je přenesena do infuzního vaku a v něm dále naředěna.

Po naředění v infuzním vaku, musí být infuze přípravku Doribax uchovávána při pokojové teplotě nebo v chladničce a ukončena podle časového rozvrhu uvedeného v následující tabulce:

Doba, za kterou musí být ukončena rekonstituce, naředění a infuze přípravku Doribax infuzní roztok

Infuzní roztok	Roztok uchovávaný při pokojové teplotě	Roztok uchovávaný v chladničce při teplotě 2° C - 8° C
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodin	72 hodin*
⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodin*

* Jakmile je roztok vyndán z chladničky, musí být infuze ukončena během uvedené doby stability při pokojové teplotě, uvedený celkový čas uchovávání v chladničce, čas dosažení pokojové teploty a čas infuze nesmějí být delší než čas stability při uchovávání v chladničce.

⁺ Injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) se nesmí použít pro infuzi trvající déle než 1 hodinu.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána pro časy a roztoky uvedené v předcházející tabulce.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání zodpovědný uživatel. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 - 8° C, pokud byly příprava a naředění provedeny za kontrolovaných a schválených aseptických podmínek.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.