

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat (entsprechend 250 mg Doripenem).

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Infusion).

Weißes bis leicht gelblich cremefarbenes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doribax ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Nosokomiale Pneumonie (einschließlich Beatmungspneumonie)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Harnwegsinfektionen.

Offizielle Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis und Anwendung sind für die jeweilige Infektion in der folgenden Tabelle dargestellt:

Infektion	Dosis	Häufigkeit	Infusionsdauer
Nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	500 mg oder 1 g*	alle 8 Std.	1 oder 4 Std.**
Komplizierte intraabdominelle Infektion	500 mg	alle 8 Std.	1 Std.
Komplizierte Harnwegsinfektion, einschließlich Pyelonephritis	500 mg	alle 8 Std.	1 Std.

* 1 g alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion kann bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (besonders für jene mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 150 ml/min) und/oder bei Infektionen durch nicht-fermentierende gramnegative Erreger (wie zum Beispiel *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp.) in Betracht gezogen werden. Dieses Dosierungsschema basiert auf den PK/PD-Daten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

** Hauptsächlich basierend auf PK/PD-Erwägungen, kann eine 4-stündige Infusionsdauer bei Infektionen mit weniger empfindlichen Erregern (siehe Abschnitt 5.1) geeigneter sein. Dieses Dosierungsschema soll auch bei besonders schweren Infektionen in Betracht gezogen werden.

Dauer der Behandlung

Die übliche Behandlungsdauer einer Doripenem-Therapie erstreckt sich über 5-14 Tage und muss sich nach der Schwere, der Lokalisation der Infektion, dem Erreger der Infektion und dem klinischen Ansprechen des Patienten richten. Die übliche Behandlungsdauer bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, beträgt 10-14 Tage und liegt für Patienten, die mit nicht-fermentierenden gramnegativen Erregern (wie zum Beispiel *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp.) infiziert sind, oft im oberen Bereich (siehe Abschnitt 5.1).

Doripenem wurde in klinischen Studien bis zu 14 Tagen verabreicht, die Sicherheit einer längeren Therapiedauer wurde nicht untersucht. Nach Einleitung der Behandlung mit intravenösem Doripenem

kann zur Komplettierung des Behandlungszyklus auf eine geeignete orale Therapie umgestellt werden, nachdem eine klinische Verbesserung festgestellt wurde.

Ältere Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Fällen mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt *Nierenfunktionsstörung* unten und Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (d. h. bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) soll die Dosis 250 mg Doripenem alle 8 Stunden betragen (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) soll die Dosis 250 mg Doripenem alle 12 Stunden betragen (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, denen 1 g alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion verschrieben wurde, muss die Dosis entsprechend angepasst werden (mäßige Nierenfunktionsstörung: 500 mg alle 8 Stunden; schwere Nierenfunktionsstörung: 500 mg alle 12 Stunden).

Aufgrund der begrenzten klinischen Daten und der erwarteten erhöhten Exposition von Doripenem und seinem Metaboliten (Doripenem-M-1) soll Doribax bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosis bei Dialyse-Patienten

Empfehlungen zur Dosierung und Verabreichung von Doribax bei Patienten unter kontinuierlichen Nierenersatztherapien werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

CRRT Verfahren	Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis	Frequenz	Infusionsdauer ^{a, b}	Zielerreichungsgrad (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuierliche Nierenersatztherapie (continuous renal replacement therapy); CVVH: kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: minimale Hemmkonzentration (minimum inhibitory concentration)

^a Bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz unter CRRT ist, unter Berücksichtigung eines möglichen Anstiegs der nicht renalen Clearance von Carbapenemen, eine Infusionsdauer von 4 Stunden erforderlich.

^b Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter CRRT können entweder durch eine Infusion über 1 oder 4 Stunden behandelt werden. Um den prozentualen Zeitraum im Dosierungsintervall, in dem die Plasmakonzentration von Doripenem die minimale Hemmkonzentration ($\% T > MIC$) überschreitet, zu maximieren, kann vorwiegend basierend auf PK/PD-Erwägungen (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik) eine 4-stündige Infusionsdauer geeigneter sein (siehe Abschnitt 5.1).

Bisher wurden aufgrund des Akkumulationspotentials von Doripenem und Doripenem-M-1-Metaboliten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) keine Empfehlungen zur Dosierung für Pathogene mit einer MIC > 1 mg/l bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie erstellt. Aufgrund begrenzter klinischer Daten und einer erwarteten erhöhten Exposition des Metaboliten Doripenem-M-1 wird bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten unter anderen Dialyse-Formen vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doribax bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Doribax muss rekonstituiert und dann vor Verabreichung als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 oder 4 Stunden weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff

Überempfindlichkeit gegen andere Antibiotika vom Carbapenem-Typ

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche Art eines Beta-Laktam-Antibiotikums (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Basierend auf Faktoren wie Schwere der Infektion, Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete antibiotische Substanzen und dem Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien, muss bei der Wahl von Doripenem zur individuellen Behandlung eines Patienten abgewogen werden, ob die Anwendung eines Carbapenems angemessen ist.

Vorsicht bei der Wahl des Antibiotikums sowie der Dosis ist bei der Behandlung von Patienten mit spät einsetzender (> 5 Tage nach Hospitalisation) beatmungsassoziierter Pneumonie angeraten sowie in anderen Fällen nosokomialer Pneumonie, bei denen Erreger mit verminderter Empfindlichkeit, wie *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp., vermutet oder bestätigt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Wenn vermutet oder nachgewiesen ist, dass eine *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion in der zugelassenen Indikation involviert ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Aminoglykosiden angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind bei Patienten, die Beta-Laktam-Antibiotika erhalten haben, aufgetreten. Vor Beginn der Behandlung mit Doribax sind sorgfältige Informationen hinsichtlich einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion gegen andere Wirkstoffe dieser Klasse oder gegen Beta-Laktam-Antibiotika einzuholen. Doribax soll bei Patienten mit einer solchen Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Sollte eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Doripenem auftreten, muss die Therapie sofort abgebrochen werden und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden. Schwere, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Carbapenemen, einschließlich Doripenem, wurde über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Krampfanfälle in klinischen Studien mit Doripenem ereigneten sich am häufigsten bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Schlaganfall oder Krampfanfälle in der Vorgeschichte), mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Dosierungen über 500 mg.

Pseudomembranöse Colitis

Über pseudomembranöse Colitis infolge von *Clostridium difficile* wurde bei Doribax berichtet, und kann einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich aufweisen. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Doribax eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien

Wie bei anderen Antibiotika geht die Verabreichung von Doripenem mit dem Auftreten und der Selektion von Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit einher. Die Patienten sollen während der

Therapie sorgfältig überwacht werden. Wenn eine Superinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Die längerfristige Anwendung von Doribax soll vermieden werden.

Arzneimittelwechselwirkung mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure/Natriumvalproat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Pneumonitis bei inhalativer Anwendung

Bei Anwendung zu Untersuchungszwecken von Doribax zur Inhalation sind Pneumonitiden aufgetreten. Daher darf Doripenem nicht auf diesem Wege verabreicht werden.

Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Die Exposition in Bezug auf den Metaboliten Doripenem-M-1 bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie kann bis zu einem Level erhöht sein, zu dem derzeit keine *In-vivo*-Sicherheitsdaten verfügbar sind. Der Metabolit zeigt keine zielgerichtete pharmakologische Aktivität, andere mögliche pharmakologische Effekte sind jedoch nicht bekannt. Daher wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Beschreibung der Patientenpopulation, die in klinischen Studien behandelt wurde

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit nosokomialer Pneumonie (N=979) hatten 60% der klinisch-evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten eine beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP). Von diesen hatten 50% eine *Late-onset*-VAP (definiert als nach 5 Tagen maschineller Beatmung auftretend), 54% einen APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)-II-Score > 15 und 32% erhielten begleitend Aminoglykoside (76% länger als 3 Tage).

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (N=962) war der Appendix (62%) die häufigste Lokalisation der Infektion bei den mikrobiologisch evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten. Von diesen hatten 51% zu Studieneintritt eine generalisierte Peritonitis. Andere Infektionsquellen schlossen Kolonperforation (20%), komplizierte Cholecystitis (5%) sowie andere Infektionsorte (14%) ein. Einen APACHE-II-Score > 10 hatten 11%, postoperative Infektionen hatten 9,5%, einzelne oder multiple intraabdominelle Abszesse hatten 27%, und eine damit einhergehende Bakteriämie zu Studieneintritt hatten 4%.

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (N=1.179) hatten 52% der mikrobiologisch evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten komplizierte Harnwegsinfektionen der unteren Harnwege und 48% hatten eine Pyelonephritis, von denen 16% kompliziert waren. Insgesamt traten bei 54% der Patienten persistierende Komplikationen auf, 9% hatten eine damit einhergehende Bakteriämie und 23% waren zu Studieneintritt mit einem Levofloxacin-resistenten Uropathogen infiziert.

Die Erfahrung bei Patienten, die schwer immunkompromittiert waren und eine immunsuppressive Therapie erhielten, sowie bei Patienten mit schwerer Neutropenie ist begrenzt, da diese Population aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doripenem unterliegt einer geringen bis nicht vorhandenen Cytochrom-P-450 (CYP450)-Metabolisierung. Basierend auf *In-vitro*-Studien ist nicht zu erwarten, dass Doripenem die Aktivität von CYP-450 inhibiert bzw. induziert. Es sind daher keine durch CYP450-vermittelten Wechselwirkungen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure die Valproinsäurespiegel im Serum signifikant unter die therapeutischen Wirkspiegel senkt. Die erniedrigten Valproinsäurespiegel können zu einer inadäquaten Kontrolle von Krampfanfällen führen. In einer Wechselwirkungsstudie wurden nach gleichzeitiger Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure die Serumkonzentrationen von Valproinsäure deutlich erniedrigt (die AUC wurde um 63% reduziert). Die Wechselwirkung setzte schnell ein. Da den Patienten nur vier Dosen von

Doripenem verabreicht wurden, kann eine weitere Senkung der Valproinsäurespiegel bei längerer gleichzeitiger Verabreichung nicht ausgeschlossen werden. Senkungen der Valproinsäurespiegel wurden ebenfalls beschrieben, wenn die Valproinsäure gleichzeitig mit anderen Carbapenemen verabreicht wurde, wobei eine 60-100%ige Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa zwei Tagen erreicht wurde. Daher sollten alternative antibakterielle oder ergänzende antiepileptische Therapien in Betracht gezogen werden.

Probenecid konkurriert mit Doripenem um die renale tubuläre Sekretion und vermindert die renale Clearance von Doripenem. In einer Wechselwirkungsstudie erhöhte sich die mittlere Doripenem-AUC um 75% nach gleichzeitiger Verabreichung mit Probenecid. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid mit Doribax nicht empfohlen. Eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Doripenem sind nur begrenzt klinische Daten von exponierten Schwangeren vorhanden. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Doribax darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Doripenem in die Muttermilch übergeht. Eine Studie an Ratten hat gezeigt, dass Doripenem und sein Metabolit in die Milch übertreten. Bei der Entscheidung darüber, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen oder die Behandlung mit Doribax fortgesetzt/abgebrochen wird, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile der Doribax-Behandlung für die Frau gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der potentiellen Auswirkungen einer Doripenem Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Die intravenöse Injektion von Doripenem hatte keine unerwünschten Auswirkungen auf die allgemeine Fertilität behandelter männlicher oder weiblicher Ratten oder auf die postnatale Entwicklung und auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommenschaft bei Dosierungen von 1 g/kg/Tag (basierend auf der AUC gleichwertig zu einer Dosierung beim Menschen von 500 mg alle 8 Stunden).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Doribax auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf den berichteten Nebenwirkungen ist nicht zu erwarten, dass Doribax die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei 3.142 erwachsenen Patienten (von denen 1.817 Doribax erhielten), die in Phase-II- und Phase-III-Studien hinsichtlich der Sicherheit evaluiert wurden, traten Nebenwirkungen nach Doribax 500 mg alle 8 Stunden in einer Rate von 32% auf. Bei insgesamt 0,1% der Patienten kam es zu einem Abbruch der Therapie infolge von Nebenwirkungen. Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen von Doribax führten, waren Übelkeit (0,1%), Diarrhö (0,1%), Pruritus (0,1%), Mykose der Vulva (0,1%), Erhöhung der Leberenzyme (0,2%) und Hautausschlag (0,2%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (10%), Diarrhö (9%) und Übelkeit (8%).

Das Sicherheitsprofil von ungefähr 500 Patienten, die 1 g Doribax alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion in klinischen Studien der Phasen I, II und III erhielten, entsprach dem der Patienten, die 500 mg alle 8 Stunden erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung mit Doribax berichtet wurden, sind nachfolgend nach Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung mit Doribax berichtet wurden	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: orale Candidose, Mykose der Vulva
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Thrombozytopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) Nicht bekannt: Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen Gelegentlich: Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig: Phlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit, Diarrhö Gelegentlich: <i>C. difficile</i> Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Leberenzyme erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus, Hautausschlag Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Probanden einer Phase-I-Studie, die eine Infusion mit 2 g Doripenem über 1 Stunde alle 8 Stunden über 10 bis 14 Tage erhalten haben, trat sehr häufig Hautausschlag auf (5 von 8 Probanden). Der Hautausschlag ging innerhalb von 10 Tagen nach Absetzen der Doripenem-Gabe zurück.

Im Fall einer Überdosierung muss Doribax abgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen müssen ergriffen werden, bis die renale Elimination einsetzt. Doribax kann mittels kontinuierlicher Nierenersatztherapie oder Hämodialyse eliminiert werden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen jedoch keine Daten über den Einsatz dieser beiden Therapien zur Behandlung der Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH04.

Wirkmechanismus

Doripenem ist ein synthetisches Carbapenem-Antibiotikum.

Doripenem entfaltet seine bakterizide Wirkung durch Inhibition der Zellwandsynthese von Bakterien. Doripenem inaktiviert mehrere essentielle Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Inhibition der Zellwandsynthese mit anschließendem Zelltod führt.

In vitro zeigte Doripenem ein geringes Potential, andere Antibiotika zu antagonisieren oder von diesen antagonisiert zu werden. Eine additive Aktivität oder schwache Synergie mit Amikacin und Levofloxacin wurde bei *Pseudomonas aeruginosa* sowie bei grampositiven Bakterien mit Daptomycin, Linezolid, Levofloxacin und Vancomycin beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ähnlich wie für andere Beta-Laktam-Antibiotika wurde in präklinischen Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) Studien nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Doripenem oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des infizierenden Erregers liegt (%T > MHK), am besten mit der Wirksamkeit korreliert. Monte-Carlo-Simulationen, die Ergebnisse der Sensibilitätstestung gegenüber Erregern aus abgeschlossenen Phase-III-Studien sowie die PK-Daten der Studienpopulationen verwendeten, haben gezeigt, dass das %T > MHK-Ziel von 35% bei mehr als 90% der Patienten mit nosokomialer Pneumonie, komplizierten Harnwegsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen für alle Grade der Nierenfunktion erreicht wurde.

Eine Verlängerung der Infusionsdauer von Doripenem auf 4 Stunden maximiert die %T > MHK einer verabreichten Dosis und ist die Basis für die Möglichkeit, 4-stündige Infusionen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich Beatmungspneumonie zu verabreichen. Bei besonders schwer erkrankten Patienten oder solchen mit einer eingeschränkten Immunantwort kann eine 4-stündige Infusionsdauer geeigneter sein, wenn gezeigt wurde oder angenommen wird, dass die MHK von Doripenem für den /die bekannten oder vermuteten Erreger > 0,5 mg/l ist, um zu einer Zielerreichung von 50% T > MHK bei mindestens 95% der Patienten (siehe Abschnitt 4.2) zu gelangen. Für Zielerreger mit einer Doripenem MHK ≤ 4 mg/l bei Personen mit einer normalen Nierenfunktion unterstützen Monte-Carlo-Simulationen die Anwendung von 4-stündigen Infusionen von 500 mg alle 8 Stunden.

Resistenzmechanismus

Bakterielle Resistenzmechanismen, die Doripenem betreffen, schließen die Inaktivierung des Wirkstoffes durch Carbapenem-hydrolysierende Enzyme, mutierte oder erworbene PBPs, eine reduzierte Permeabilität der äußeren Membran und aktiven Efflux ein. Doripenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamasen, einschließlich Penicillinasen und Cephalosporinasen, die durch grampositive und gramnegative Bakterien produziert werden, mit Ausnahme von relativ seltenen Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Laktamasen. Spezies, die sich gegen andere Carbapeneme als resistent erwiesen, zeigen im Allgemeinen eine Kreuzresistenz gegen Doripenem. Methicillin-resistente Staphylokokken sollten immer als gegen Doripenem resistent angesehen werden. Wie auch bei anderen Antibiotika, einschließlich Carbapenemen, wurde für Doripenem gezeigt, dass es zu einer Selektion resistenter Bakterienstämme kommt.

Breakpoints

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Breakpoints der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind wie folgt:

Nicht Spezies-bezogen	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Staphylococci</i>	abzuleiten vom Methicillin Breakpoint
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. außer <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l
<i>Enterococci</i>	„ungeeignetes Ziel“
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l

<i>N. gonorrhoeae</i>	nicht ausreichend belegt
Anaerobier	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch und zeitlich variieren und lokale Resistenzdaten sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Falls nötig, soll Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen die Anwendbarkeit des Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionsarten in Frage stellt.

Örtlich begrenzte Häufungen von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern wurden in der Europäischen Union berichtet. Die folgende Tabelle gibt nur einen ungefähren Anhaltspunkt für die Wahrscheinlichkeit, ob der Mikroorganismus Doripenem-sensibel sein wird oder nicht.

Allgemein sensible Spezies:

Grampositive Aerobier

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-sensible Stämme)* ^

Staphylococcus spp. (nur Methicillin-sensible Stämme) ^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegative Aerobier

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.

Anaerobier:

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia^{s+}

*Pseudomonas aeruginosa**

Grundsätzlich resistente Erreger:

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium

Gramnegative Aerobier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

* Spezies, gegen die in klinischen Studien Aktivität nachgewiesen wurde

§ Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen

+ Spezies mit erworbener Resistenz > 50% in einem oder mehreren Mitgliedsstaaten

^ alle Methicillin resistenten Staphylokokken sollten als resistent gegen Doripenem betrachtet werden

Daten aus klinischen Studien

Beatmungsassoziierte Pneumonie

In einer Studie mit 233 Patienten mit spät einsetzender beatmungsassoziierte Pneumonie konnte eine Nicht-Unterlegenheit eines untersuchten 7-Tage-Verlaufs mit Doripenem (1 Gramm alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion) verglichen mit einem 10-Tage-Verlauf mit Imipenem/Cilastatin (1 Gramm alle 8 Stunden als 1-stündige Infusion) nicht gezeigt werden. Zusätzlich durften die Patienten spezifische Adjunktivtherapien erhalten. Die Studie wurde auf Anraten eines unabhängigen Monitoring-Komitees vorzeitig abgebrochen. Die klinische Heilungsrate an Tag 10 war numerisch niedriger bei Patienten im Doripenem-Arm der primären mikrobiologischen Intent-to-treat (MITT)-Analysegruppe (45,6% versus 56,8%; 95% KI: -26,3%; 3,8%) und der co-primären mikrobiologisch auswertbaren (ME)-Analysegruppe (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95% KI -34,7%; 0,8%). Die Gesamtmortalität nach 28 Tagen war numerisch höher für Doripenem-behandelte Patienten in der MITT-Analysegruppe (21,5% versus 14,8%; 95% KI: -5,0%; 18,5%). Die Differenz der klinischen Heilungsrate zwischen Doripenem versus Imipenem/Cilastatin war höher bei Patienten mit APACHE score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) und bei Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die studienübergreifende mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Doripenem nach Verabreichung von 500 mg über 1 Stunde betragen bei gesunden Probanden ungefähr 23 µg/ml bzw. 36 µg.h/ml. Die studienübergreifende mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Doripenem nach Verabreichung von 500 mg und 1 g über 4 Stunden betragen bei gesunden Probanden ungefähr 8 µg/ml und 17 µg/ml bzw. 34 µg.h/ml und 68 µg.h/ml. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 500 mg bzw. 1 g alle 8 Stunden über 7 bis 10 Tage kommt es zu keiner Akkumulation von Doripenem bei Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Doripenem nach 4-stündiger Infusion bei Erwachsenen mit Zystischer Fibrose ist konsistent zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen ohne Zystische Fibrose. Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Doripenem bei Patienten mit Zystischer Fibrose durchgeführt.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Doripenem betrug ungefähr 8,1% und ist unabhängig von den Plasmakonzentrationen. Das Verteilungsvolumen im *Steady state* beträgt ungefähr 16,8 l, ähnlich dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen beim Menschen. Doripenem penetriert gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und -gewebe, wie z. B. uterines Gewebe, retroperitoneale Flüssigkeit, Prostatagewebe, Gallenblasengewebe und Urin.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Doripenem in einen mikrobiologisch inaktiven ring-offenen Metaboliten geschieht primär durch Dehydropeptidase-I. Doripenem unterliegt einem geringen bis keinem Cytochrom P450 (CYP450) vermittelten Metabolismus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Doripenem die Aktivität der CYP Isoformen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht inhibiert oder induziert.

Elimination

Doripenem wird primär unverändert renal eliminiert. Die mittlere terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Doripenem bei jungen gesunden Erwachsenen beträgt ca. 1 Stunde und die Plasma-Clearance beträgt ca. 15,9 l/Std. Die mittlere renale Clearance beträgt 10,3 l/Std. Das Ausmaß dieses Wertes in Verbindung mit dem signifikanten Rückgang der Elimination von Doripenem, der bei gleichzeitiger Verabreichung von Probenecid beobachtet wird, legt nahe, dass Doripenem der glomerulären Filtration, der tubulären Sekretion sowie der Re-Absorption unterliegt. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg Doribax bei jungen gesunden Erwachsenen wurden 71% und 15% der Dosis unverändert als Wirkstoff bzw. ring-offener Metabolit im Urin gefunden. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg radioaktiv markierten Doripenem bei jungen gesunden Erwachsenen wurde weniger als 1% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Die Pharmakokinetik von Doripenem verläuft linear über einen Dosierungsbereich von 500 mg bis 2 g, wenn es intravenös über 1 Stunde infundiert wird, bzw. von 500 mg bis 1 g, wenn es intravenös über 4 Stunden infundiert wird.

Nierenfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 500 mg Doribax erhöhte sich die AUC von Doripenem bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 51-79 ml/min), mit mäßiger (Kreatinin-Clearance 31-50 ml/min), und mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) um das 1,6-fache, 2,8-fache bzw. 5,1-fache, verglichen mit gesunden Probanden der gleichen Altersgruppe mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $>$ 80 ml/min). Es wird erwartet, dass die AUC des mikrobiologisch-inaktiven Ring-offenen Metaboliten (Doripenem-M-1) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verglichen mit gesunden Probanden deutlich erhöht ist. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie, in der 12 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz eine Einzeldosis von 500 mg Doripenem als eine 1-stündige *i.v.* Infusion erhielten, war die systemische Exposition von Doripenem und Doripenem-M-1 im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht. Die Menge an Doripenem und Doripenem-M-1, die während einer 12-stündigen CVVH-Sitzung eliminiert wurde, betrug ungefähr 28% bzw. 10% der Dosis und während einer 12-stündigen CVVHDF-Sitzung ungefähr 21% bzw. 8% der Dosis. Die Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie wurden entwickelt, um eine ähnliche systemische Expositionen wie bei Probanden mit normaler Nierenfunktion, die 500 mg Doripenem als eine 1-stündige Infusion erhalten, zu erzielen, um die Doripenem-Konzentrationen über einer minimalen Hemmkonzentration von 1 mg/l für mindestens 35% des Dosierungsintervalls zu halten, und um die Expositionen von Doripenem- und Doripenem-M-1-Metaboliten unter denjenigen Expositionen zu halten, die bei einer 1-stündigen Infusion von 1 g Doripenem alle 8 Stunden bei gesunden Probanden beobachtet wurden. Diese Empfehlungen zur Dosierung wurden abgeleitet durch Modellierung der Daten von Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhielten und berücksichtigen eine mögliche Erhöhung der nicht-renalen Clearance von Carbapenemen bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz verglichen mit Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion.

Doripenem-M-1 wurde in der Patientengruppe langsam eliminiert und die Halbwertszeit (und AUC) wurde nicht zufriedenstellend bestimmt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erreichte Exposition bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, höher sein wird als erwartet und somit höher als die Expositionen des Metaboliten, die nach einer 1-stündigen Infusion von 1 g Doripenem alle 8 Stunden bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Die Folgen der erhöhten Expositionen in Bezug auf den Metaboliten *in vivo* sind nicht bekannt, da Daten zur pharmakologischen Aktivität, außer Daten zur anti-mikrobiologischen Aktivität, fehlen (siehe

Abschnitt 4.4). Wenn die Dosis von Doripenem die empfohlene Dosis bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie übersteigt, ist die systemische Exposition des Doripenem-M-1-Metaboliten noch weiter erhöht. Die klinischen Folgen einer solchen Expositionserhöhung sind nicht bekannt.

Verglichen mit gesunden Probanden, sind die systemischen Expositionen von Doripenem und Doripenem-M-1 bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse erhalten, deutlich erhöht. In einer Studie, bei der 6 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Einzeldosis von 500 mg Doripenem durch *i.v.* Infusion erhielten, betrug die Menge an Doripenem und Doripenem-M-1, die während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung eliminiert wurde ungefähr 46% bzw. 6% der Dosis. Es liegen nur unzureichende Daten vor, um bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse oder anderen Dialyse-Methoden als einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie Empfehlungen zur Dosisanpassung geben zu können (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Doripenem bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion wurde nicht untersucht. Da Doripenem scheinbar keinem hepatischen Metabolismus unterliegt, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Doripenem durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird.

Ältere Patienten

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde bei gesunden älteren männlichen und weiblichen Probanden (66-84 Jahre alt) evaluiert. Die AUC von Doripenem war bei älteren Erwachsenen um 49% im Vergleich zu jungen Erwachsenen erhöht. Diese Veränderungen wurden hauptsächlich den altersbedingten Veränderungen der Nierenfunktion zugeschrieben. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Fällen von mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde an gesunden männlichen und weiblichen Probanden evaluiert. Die AUC von Doripenem war bei Frauen 13% höher im Vergleich zu Männern. Es wird keine Dosisanpassung auf Grund des Geschlechts empfohlen.

Rasse

Die Auswirkung der Rasse auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der mittleren Doripenem-Clearance zwischen den Rassen beobachtet, es wird daher keine Dosisanpassung auf Grund der Rasse empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings war aufgrund des Designs der chronischen Toxizitätsstudien und der Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tieren und Menschen, eine kontinuierliche Exposition der Tiere in diesen Studien nicht gegeben.

In Studien mit Ratten und Kaninchen wurde keine Reproduktionstoxizität beobachtet. Allerdings ist die Relevanz dieser Studien begrenzt, da die Studien mit einer täglichen Einzeldosis, die in weniger als einem Zehntel der täglichen Doripenem-Expositionsdauer bei Tieren resultiert, durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.3 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Lagerung der rekonstituierten Lösungen: Nach Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) kann die Doribax Suspension in der Durchstechflasche zur Umfüllung und Verdünnung im Infusionsbehältnis bis zu 1 Stunde unter 30 °C aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung im Infusionsbehältnis müssen die Doribax-Infusionen, die bei Raumtemperatur oder gekühlt lagerten, innerhalb der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Zeiträume beendet werden:

Zeiträume, innerhalb derer die Rekonstitution, Verdünnung und Infusion für Doribax Infusionslösungen abgeschlossen sein müssen

Infusionslösung	Lösung bei Raumtemperatur gelagert	Lösung im Kühlschrank gelagert (2°C–8°C)
0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml)	12 Stunden	72 Stunden*
+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml)	4 Stunden	24 Stunden*

* Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, müssen die Infusionen innerhalb der Stabilitätsdauer bei Raumtemperatur beendet sein, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtkühldauer, die Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur und die Infusionsdauer die Stabilitätsdauer im Kühlschrank nicht überschreiten.

+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) soll nicht bei einer Infusionsdauer von mehr als 1 Stunde angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs ist für die Zeiten und Lösungen, die in oben stehender Tabelle angegeben sind, belegt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt vor Verabreichung die Verantwortung für die Lagerzeit und -bedingungen während des Gebrauchs beim Anwender. Diese liegen normalerweise bei nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C, wenn nicht eine Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels und der Infusionslösungen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 20 ml Glastyp-I-Durchstechflasche.

Das Arzneimittel wird in Kartons mit 10 Durchstechflaschen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Doribax wird vor der Infusion rekonstituiert und dann weiter verdünnt.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 250-mg-Dosis unter Verwendung der 250-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 250-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehälter mit 50 ml oder 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur völligen Auflösung. Infundieren Sie die gesamte Lösung, um eine 250-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Doribax Infusionslösungen variieren von klaren, farblosen Lösungen bis zu klaren, leicht gelblichen Lösungen. Farbvariationen innerhalb dieser Bandbreite beeinflussen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat (entsprechend 500 mg Doripenem).

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Infusion).

Weißes bis leicht gelblich cremefarbenes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doribax ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Nosokomiale Pneumonie (einschließlich Beatmungspneumonie)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Harnwegsinfektionen.

Offizielle Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis und Anwendung sind für die jeweilige Infektion in der folgenden Tabelle dargestellt:

<u>Infektion</u>	<u>Dosis</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Infusionsdauer</u>
Nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	500 mg oder 1 g*	alle 8 Std.	1 oder 4 Std.**
Komplizierte intraabdominelle Infektion	500 mg	alle 8 Std.	1 Std.
Komplizierte Harnwegsinfektion, einschließlich Pyelonephritis	500 mg	alle 8 Std.	1 Std.

* 1 g alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion kann bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (besonders für jene mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 150 ml/min) und/oder bei Infektionen durch nicht-fermentierende gramnegative Erreger (wie zum Beispiel *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp.) in Betracht gezogen werden. Dieses Dosierungsschema basiert auf den PK/PD-Daten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

** Hauptsächlich basierend auf PK/PD-Erwägungen, kann eine 4-stündige Infusionsdauer bei Infektionen mit weniger empfindlichen Erregern (siehe Abschnitt 5.1) geeigneter sein. Dieses Dosierungsschema soll auch bei besonders schweren Infektionen in Betracht gezogen werden.

Dauer der Behandlung

Die übliche Behandlungsdauer einer Doripenem-Therapie erstreckt sich über 5-14 Tage und muss sich nach der Schwere, der Lokalisation der Infektion, dem Erreger der Infektion und dem klinischen Ansprechen des Patienten richten. Die übliche Behandlungsdauer bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, beträgt 10-14 Tage und liegt für Patienten, die mit nicht-fermentierenden gramnegativen Erregern (wie zum Beispiel *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp.) infiziert sind, oft im oberen Bereich (siehe Abschnitt 5.1).

Doripenem wurde in klinischen Studien bis zu 14 Tagen verabreicht, die Sicherheit einer längeren Therapiedauer wurde nicht untersucht. Nach Einleitung der Behandlung mit intravenösem Doripenem

kann zur Komplettierung des Behandlungszyklus auf eine geeignete orale Therapie umgestellt werden, nachdem eine klinische Verbesserung festgestellt wurde.

Ältere Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Fällen mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt *Nierenfunktionsstörung* und Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (d. h. bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) soll die Dosis 250 mg Doripenem alle 8 Stunden betragen (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) soll die Dosis 250 mg Doripenem alle 12 Stunden betragen (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, denen 1 g alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion verschrieben wurde, muss die Dosis entsprechend angepasst werden (mäßige Nierenfunktionsstörung: 500 mg alle 8 Stunden; schwere Nierenfunktionsstörung: 500 mg alle 12 Stunden).

Aufgrund der begrenzten klinischen Daten und der erwarteten erhöhten Exposition von Doripenem und seinem Metaboliten (Doripenem-M-1) soll Doribax bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosis bei Dialyse-Patienten

Empfehlungen zur Dosierung und Verabreichung von Doribax bei Patienten unter kontinuierlichen Nierenersatztherapien werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

CRRT Verfahren	Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis	Frequenz	Infusionsdauer ^{a, b}	Zielerreichungsgrad (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	alle 12 Stunden	4 Stunden	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuierliche Nierenersatztherapie (continuous renal replacement therapy); CVVH: kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: minimale Hemmkonzentration (minimum inhibitory concentration)

^a Bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz unter CRRT ist, unter Berücksichtigung eines möglichen Anstiegs der nicht renalen Clearance von Carbapenemen, eine Infusionsdauer von 4 Stunden erforderlich.

^b Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter CRRT können entweder durch eine Infusion über 1 oder 4 Stunden behandelt werden. Um den prozentualen Zeitraum im Dosierungsintervall, in dem die Plasmakonzentration von Doripenem die minimale Hemmkonzentration ($\% T > MIC$) überschreitet, zu maximieren, kann vorwiegend basierend auf PK/PD-Erwägungen (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik) eine 4-stündige Infusionsdauer geeigneter sein (siehe Abschnitt 5.1).

Bisher wurden aufgrund des Akkumulationspotentials von Doripenem und Doripenem-M-1-Metaboliten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) keine Empfehlungen zur Dosierung für Pathogene mit einer MIC > 1 mg/l bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie erstellt. Aufgrund begrenzter klinischer Daten und einer erwarteten erhöhten Exposition des Metaboliten Doripenem-M-1 wird bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten unter anderen Dialyse-Formen vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doribax bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Doribax muss rekonstituiert und dann vor Verabreichung als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 oder 4 Stunden weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff

Überempfindlichkeit gegen andere Antibiotika vom Carbapenem-Typ

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche Art eines Beta-Laktam-Antibiotikums (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Basierend auf Faktoren wie Schwere der Infektion, Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete antibiotische Substanzen und dem Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien, muss bei der Wahl von Doripenem zur individuellen Behandlung eines Patienten abgewogen werden, ob die Anwendung eines Carbapenems angemessen ist.

Vorsicht bei der Wahl des Antibiotikums sowie der Dosis ist bei der Behandlung von Patienten mit spät einsetzender (> 5 Tage nach Hospitalisation) beatmungsassoziierter Pneumonie angeraten sowie in anderen Fällen nosokomialer Pneumonie, bei denen Erreger mit verminderter Empfindlichkeit, wie *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp., vermutet oder bestätigt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Wenn vermutet oder nachgewiesen ist, dass eine *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion in der zugelassenen Indikation involviert ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Aminoglykosiden angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind bei Patienten, die Beta-Laktam-Antibiotika erhalten haben, aufgetreten. Vor Beginn der Behandlung mit Doribax sind sorgfältige Informationen hinsichtlich einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion gegen andere Wirkstoffe dieser Klasse oder gegen Beta-Laktam-Antibiotika einzuholen. Doribax soll bei Patienten mit einer solchen Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Sollte eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Doripenem auftreten, muss die Therapie sofort abgebrochen werden und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden. Schwere, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Carbapenemen, einschließlich Doripenem, wurde über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Krampfanfälle in klinischen Studien mit Doripenem ereigneten sich am häufigsten bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Schlaganfall oder Krampfanfälle in der Vorgeschichte), mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Dosierungen über 500 mg.

Pseudomembranöse Colitis

Über pseudomembranöse Colitis infolge von *Clostridium difficile* wurde bei Doribax berichtet, und kann einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich aufweisen. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Doribax eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien

Wie bei anderen Antibiotika geht die Verabreichung von Doripenem mit dem Auftreten und der Selektion von Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit einher. Die Patienten sollen während der

Therapie sorgfältig überwacht werden. Wenn eine Superinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Die längerfristige Anwendung von Doribax soll vermieden werden.

Arzneimittelwechselwirkung mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure/Natriumvalproat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Pneumonitis bei inhalativer Anwendung

Bei Anwendung zu Untersuchungszwecken von Doribax zur Inhalation sind Pneumonitiden aufgetreten. Daher darf Doripenem nicht auf diesem Wege verabreicht werden.

Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Die Exposition in Bezug auf den Metaboliten Doripenem-M-1 bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie kann bis zu einem Level erhöht sein, zu dem derzeit keine *In-vivo*-Sicherheitsdaten verfügbar sind. Der Metabolit zeigt keine zielgerichtete pharmakologische Aktivität, andere mögliche pharmakologische Effekte sind jedoch nicht bekannt. Daher wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Beschreibung der Patientenpopulation, die in klinischen Studien behandelt wurde

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit nosokomialer Pneumonie (N=979) hatten 60% der klinisch-evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten eine beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP). Von diesen hatten 50% eine *Late-onset*-VAP (definiert als nach 5 Tagen maschineller Beatmung auftretend), 54% einen APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)-II-Score > 15 und 32% erhielten begleitend Aminoglykoside (76% länger als 3 Tage).

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (N=962) war der Appendix (62%) die häufigste Lokalisation der Infektion bei den mikrobiologisch evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten. Von diesen hatten 51% zu Studieneintritt eine generalisierte Peritonitis. Andere Infektionsquellen schlossen Kolonperforation (20%), komplizierte Cholecystitis (5%) sowie andere Infektionsorte (14%) ein. Einen APACHE-II-Score > 10 hatten 11%, postoperative Infektionen hatten 9,5%, einzelne oder multiple intraabdominelle Abszesse hatten 27%, und eine damit einhergehende Bakteriämie zu Studieneintritt hatten 4%.

In zwei klinischen Studien mit Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (N=1.179) hatten 52% der mikrobiologisch evaluierbaren, mit Doribax behandelten Patienten komplizierte Harnwegsinfektionen der unteren Harnwege und 48% hatten eine Pyelonephritis, von denen 16% kompliziert waren. Insgesamt traten bei 54% der Patienten persistierende Komplikationen auf, 9% hatten eine damit einhergehende Bakteriämie und 23% waren zu Studieneintritt mit einem Levofloxacin-resistenten Uropathogen infiziert.

Die Erfahrung bei Patienten, die schwer immunkompromittiert waren und eine immunsuppressive Therapie erhielten, sowie bei Patienten mit schwerer Neutropenie ist begrenzt, da diese Population aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doripenem unterliegt einer geringen bis nicht vorhandenen Cytochrom-P-450 (CYP450)-Metabolisierung. Basierend auf *in vitro* Studien ist nicht zu erwarten, dass Doripenem die Aktivität von CYP450 inhibiert bzw. induziert. Es sind daher keine durch CYP450-vermittelten Wechselwirkungen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure die Valproinsäurespiegel im Serum signifikant unter die therapeutischen Wirkspiegel senkt. Die erniedrigten Valproinsäurespiegel können zu einer inadäquaten Kontrolle von Krampfanfällen führen. In einer Wechselwirkungsstudie wurden nach gleichzeitiger Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure die Serumkonzentrationen von Valproinsäure deutlich erniedrigt (die AUC wurde um 63% reduziert). Die Wechselwirkung setzte schnell ein. Da den Patienten nur vier Dosen von

Doripenem verabreicht wurden, kann eine weitere Senkung der Valproinsäurespiegel bei längerer gleichzeitiger Verabreichung nicht ausgeschlossen werden. Senkungen der Valproinsäurespiegel wurden ebenfalls beschrieben, wenn die Valproinsäure gleichzeitig mit anderen Carbapenemen verabreicht wurde, wobei eine 60-100%ige Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa zwei Tagen erreicht wurde. Daher sollten alternative antibakterielle oder ergänzende antiepileptische Therapien in Betracht gezogen werden.

Probenecid konkurriert mit Doripenem um die renale tubuläre Sekretion und vermindert die renale Clearance von Doripenem. In einer Wechselwirkungsstudie erhöhte sich die mittlere Doripenem-AUC um 75% nach gleichzeitiger Verabreichung mit Probenecid. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid mit Doribax nicht empfohlen. Eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Doripenem sind nur begrenzt klinische Daten von exponierten Schwangeren vorhanden. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Doribax darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Doripenem in die Muttermilch übergeht. Eine Studie an Ratten hat gezeigt, dass Doripenem und sein Metabolit in die Milch übertreten. Bei der Entscheidung darüber, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen oder die Behandlung mit Doribax fortgesetzt/abgebrochen wird, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile der Doribax-Behandlung für die Frau gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der potentiellen Auswirkungen einer Doripenem Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Die intravenöse Injektion von Doripenem hatte keine unerwünschten Auswirkungen auf die allgemeine Fertilität behandelter männlicher oder weiblicher Ratten oder auf die postnatale Entwicklung und auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommenschaft bei Dosierungen von 1 g/kg/Tag (basierend auf der AUC gleichwertig zu einer Dosierung beim Menschen von 500 mg alle 8 Stunden).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Doribax auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf den berichteten Nebenwirkungen ist nicht zu erwarten, dass Doribax die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei 3.142 erwachsenen Patienten (von denen 1.817 Doribax erhielten), die in Phase-II- und Phase-III-Studien hinsichtlich der Sicherheit evaluiert wurden, traten Nebenwirkungen nach Doribax 500 mg alle 8 Stunden in einer Rate von 32% auf. Bei insgesamt 0,1% der Patienten kam es zu einem Abbruch der Therapie infolge von Nebenwirkungen. Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen von Doribax führten, waren Übelkeit (0,1%), Diarrhö (0,1%), Pruritus (0,1%), Mykose der Vulva (0,1%), Erhöhung der Leberenzyme (0,2%) und Hautausschlag (0,2%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (10%), Diarrhö (9%) und Übelkeit (8%).

Das Sicherheitsprofil von ungefähr 500 Patienten, die 1 g Doribax alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion in klinischen Studien der Phasen I, II und III erhielten, entsprach dem der Patienten, die 500 mg alle 8 Stunden erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung mit Doribax berichtet wurden, sind nachfolgend nach Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung mit Doribax berichtet wurden	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: orale Candidose, Mykose der Vulva
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Thrombozytopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) Nicht bekannt: Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen Gelegentlich: Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig: Phlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit, Diarrhö Gelegentlich: <i>C. difficile</i> Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Leberenzyme erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus, Hautausschlag Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Probanden einer Phase-I-Studie, die eine Infusion mit 2 g Doripenem über 1 Stunde alle 8 Stunden über 10 bis 14 Tage erhalten haben, trat sehr häufig Hautausschlag auf (5 von 8 Probanden). Der Hautausschlag ging innerhalb von 10 Tagen nach Absetzen der Doripenem-Gabe zurück.

Im Fall einer Überdosierung muss Doribax abgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen müssen ergriffen werden, bis die renale Elimination einsetzt. Doribax kann mittels kontinuierlicher Nierenersatztherapie oder Hämodialyse eliminiert werden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen jedoch keine Daten über den Einsatz dieser beiden Therapien zur Behandlung der Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH04.

Wirkmechanismus

Doripenem ist ein synthetisches Carbapenem-Antibiotikum.

Doripenem entfaltet seine bakterizide Wirkung durch Inhibition der Zellwandsynthese von Bakterien. Doripenem inaktiviert mehrere essentielle Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Inhibition der Zellwandsynthese mit anschließendem Zelltod führt.

In vitro zeigte Doripenem ein geringes Potential, andere Antibiotika zu antagonisieren oder von diesen antagonisiert zu werden. Eine additive Aktivität oder schwache Synergie mit Amikacin und Levofloxacin wurde bei *Pseudomonas aeruginosa* sowie bei grampositiven Bakterien mit Daptomycin, Linezolid, Levofloxacin und Vancomycin beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ähnlich wie für andere Beta-Laktam-Antibiotika wurde in präklinischen Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) Studien nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Doripenem oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des infizierenden Erregers liegt (%T > MHK), am besten mit der Wirksamkeit korreliert. Monte-Carlo-Simulationen, die Ergebnisse der Sensibilitätstestung gegenüber Erregern aus abgeschlossenen Phase-III-Studien sowie die PK-Daten der Studienpopulationen verwendeten, haben gezeigt, dass das %T > MHK-Ziel von 35% bei mehr als 90% der Patienten mit nosokomialer Pneumonie, komplizierten Harnwegsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen für alle Grade der Nierenfunktion erreicht wurde.

Eine Verlängerung der Infusionsdauer von Doripenem auf 4 Stunden maximiert die %T > MHK einer verabreichten Dosis und ist die Basis für die Möglichkeit, 4-stündige Infusionen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich Beatmungspneumonie zu verabreichen. Bei besonders schwer erkrankten Patienten oder solchen mit einer eingeschränkten Immunantwort kann eine 4-stündige Infusionsdauer geeigneter sein, wenn gezeigt wurde oder angenommen wird, dass die MHK von Doripenem für den /die bekannten oder vermuteten Erreger > 0,5 mg/l ist, um zu einer Zielerreichung von 50% T > MHK bei mindestens 95% der Patienten (siehe Abschnitt 4.2) zu gelangen. Für Zielerreger mit einer Doripenem MHK ≤ 4 mg/l bei Personen mit einer normalen Nierenfunktion unterstützen Monte-Carlo-Simulationen die Anwendung von 4-stündigen Infusionen von 500 mg alle 8 Stunden.

Resistenzmechanismus

Bakterielle Resistenzmechanismen, die Doripenem betreffen, schließen die Inaktivierung des Wirkstoffes durch Carbapenem-hydrolysierende Enzyme, mutierte oder erworbene PBPs, eine reduzierte Permeabilität der äußeren Membran und aktiven Efflux ein. Doripenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamasen, einschließlich Penicillinasen und Cephalosporinasen, die durch grampositive und gramnegative Bakterien produziert werden, mit Ausnahme von relativ seltenen Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Laktamasen. Spezies, die sich gegen andere Carbapeneme als resistent erwiesen, zeigen im Allgemeinen eine Kreuzresistenz gegen Doripenem. Methicillin-resistente Staphylokokken sollten immer als gegen Doripenem resistent angesehen werden. Wie auch bei anderen Antibiotika, einschließlich Carbapenemen, wurde für Doripenem gezeigt, dass es zu einer Selektion resistenter Bakterienstämme kommt.

Breakpoints

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Breakpoints der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind wie folgt:

Nicht Spezies-bezogen	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Staphylococci</i>	abzuleiten vom Methicillin Breakpoint
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. außer <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l
<i>Enterococci</i>	„ungeeignetes Ziel“
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l

<i>N. gonorrhoeae</i>	nicht ausreichend belegt
Anaerobier	S ≤ 1 mg/l und R > 1 mg/l

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch und zeitlich variieren und lokale Resistenzdaten sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Falls nötig, soll Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen die Anwendbarkeit des Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionsarten in Frage stellt.

Örtlich begrenzte Häufungen von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern wurden in der Europäischen Union berichtet. Die folgende Tabelle gibt nur einen ungefähren Anhaltspunkt für die Wahrscheinlichkeit, ob der Mikroorganismus Doripenem-sensibel sein wird oder nicht.

Allgemein sensible Spezies:

Grampositive Aerobier

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-sensible Stämme)* ^

Staphylococcus spp. (nur Methicillin-sensible Stämme) ^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegative Aerobier

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.

Anaerobier:

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia^{s+}

*Pseudomonas aeruginosa**

Grundsätzlich resistente Erreger:

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium

Gramnegative Aerobier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

* Spezies, gegen die in klinischen Studien Aktivität nachgewiesen wurde

§ Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen

+ Spezies mit erworbener Resistenz > 50% in einem oder mehreren Mitgliedsstaaten

^ alle Methicillin resistenten Staphylokokken sollten als resistent gegen Doripenem betrachtet werden

Daten aus klinischen Studien

Beatmungsassoziierte Pneumonie

In einer Studie mit 233 Patienten mit spät einsetzender beatmungsassoziierte Pneumonie konnte eine Nicht-Unterlegenheit eines untersuchten 7-Tage-Verlaufs mit Doripenem (1 Gramm alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion) verglichen mit einem 10-Tage-Verlauf mit Imipenem/Cilastatin (1 Gramm alle 8 Stunden als 1-stündige Infusion) nicht gezeigt werden. Zusätzlich durften die Patienten spezifische Adjunktivtherapien erhalten. Die Studie wurde auf Anraten eines unabhängigen Monitoring-Komitees vorzeitig abgebrochen. Die klinische Heilungsrate an Tag 10 war numerisch niedriger bei Patienten im Doripenem-Arm der primären mikrobiologischen Intent-to-treat (MITT)-Analysegruppe (45,6% versus 56,8%; 95% KI: -26,3%; 3,8%) und der co-primären mikrobiologisch auswertbaren (ME)-Analysegruppe (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95% KI -34,7%; 0,8%). Die Gesamtmortalität nach 28 Tagen war numerisch höher für Doripenem-behandelte Patienten in der MITT-Analysegruppe (21,5% versus 14,8%; 95% KI: -5,0%; 18,5%). Die Differenz der klinischen Heilungsrate zwischen Doripenem versus Imipenem/Cilastatin war höher bei Patienten mit APACHE score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) und bei Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die studienübergreifende mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Doripenem nach Verabreichung von 500 mg über 1 Stunde betragen bei gesunden Probanden ungefähr 23 µg/ml bzw. 36 µg.h/ml. Die studienübergreifende mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Doripenem nach Verabreichung von 500 mg und 1 g über 4 Stunden betragen bei gesunden Probanden ungefähr 8 µg/ml und 17 µg/ml bzw. 34 µg.h/ml und 68 µg.h/ml. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 500 mg bzw. 1 g alle 8 Stunden über 7 bis 10 Tage kommt es zu keiner Akkumulation von Doripenem bei Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Doripenem nach 4-stündiger Infusion bei Erwachsenen mit Zystischer Fibrose ist konsistent zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen ohne Zystische Fibrose. Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Doripenem bei Patienten mit Zystischer Fibrose durchgeführt.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Doripenem betrug ungefähr 8,1% und ist unabhängig von den Plasmakonzentrationen. Das Verteilungsvolumen im *Steady state* beträgt ungefähr 16,8 l, ähnlich dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen beim Menschen. Doripenem penetriert gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und -gewebe, wie z. B. uterines Gewebe, retroperitoneale Flüssigkeit, Prostatagewebe, Gallenblasengewebe und Urin.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Doripenem in einen mikrobiologisch inaktiven ring-offenen Metaboliten geschieht primär durch Dehydropeptidase-I. Doripenem unterliegt einem geringen bis keinem Cytochrom P450 (CYP450) vermittelten Metabolismus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Doripenem die Aktivität der CYP Isoformen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht inhibiert oder induziert.

Elimination

Doripenem wird primär unverändert renal eliminiert. Die mittlere terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Doripenem bei jungen gesunden Erwachsenen beträgt ca. 1 Stunde und die Plasma-Clearance beträgt ca. 15,9 l/Std. Die mittlere renale Clearance beträgt 10,3 l/Std. Das Ausmaß dieses Wertes in Verbindung mit dem signifikanten Rückgang der Elimination von Doripenem, der bei gleichzeitiger Verabreichung von Probenecid beobachtet wird, legt nahe, dass Doripenem der glomerulären Filtration, der tubulären Sekretion sowie der Re-Absorption unterliegt. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg Doribax bei jungen gesunden Erwachsenen wurden 71% und 15% der Dosis unverändert als Wirkstoff bzw. ring-offener Metabolit im Urin gefunden. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg radioaktiv markierten Doripenem bei jungen gesunden Erwachsenen wurde weniger als 1% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Die Pharmakokinetik von Doripenem verläuft linear über einen Dosierungsbereich von 500 mg bis 2 g, wenn es intravenös über 1 Stunde infundiert wird, bzw. von 500 mg bis 1 g, wenn es intravenös über 4 Stunden infundiert wird.

Nierenfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 500 mg Doribax erhöhte sich die AUC von Doripenem bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 51-79 ml/min), mit mäßiger (Kreatinin-Clearance 31-50 ml/min), und mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) um das 1,6-fache, 2,8-fache bzw. 5,1-fache, verglichen mit gesunden Probanden der gleichen Altersgruppe mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min). Es wird erwartet, dass die AUC des mikrobiologisch-inaktiven Ring-offenen Metaboliten (Doripenem-M-1) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verglichen mit gesunden Probanden deutlich erhöht ist. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie, in der 12 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz eine Einzeldosis von 500 mg Doripenem als eine 1-stündige *i.v.* Infusion erhielten, war die systemische Exposition von Doripenem und Doripenem-M-1 im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht. Die Menge an Doripenem und Doripenem-M-1, die während einer 12-stündigen CVVH-Sitzung eliminiert wurde, betrug ungefähr 28% bzw. 10% der Dosis und während einer 12-stündigen CVVHDF-Sitzung ungefähr 21% bzw. 8% der Dosis. Die Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie wurden entwickelt, um eine ähnliche systemische Expositionen wie bei Probanden mit normaler Nierenfunktion, die 500 mg Doripenem als eine 1-stündige Infusion erhalten, zu erzielen, um die Doripenem-Konzentrationen über einer minimalen Hemmkonzentration von 1 mg/l für mindestens 35% des Dosierungsintervalls zu halten, und um die Expositionen von Doripenem- und Doripenem-M-1-Metaboliten unter denjenigen Expositionen zu halten, die bei einer 1-stündigen Infusion von 1 g Doripenem alle 8 Stunden bei gesunden Probanden beobachtet wurden. Diese Empfehlungen zur Dosierung wurden abgeleitet durch Modellierung der Daten von Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhielten und berücksichtigen eine mögliche Erhöhung der nicht-renalen Clearance von Carbapenemen bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz verglichen mit Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion.

Doripenem-M-1 wurde in der Patientengruppe langsam eliminiert und die Halbwertszeit (und AUC) wurde nicht zufriedenstellend bestimmt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erreichte Exposition bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, höher sein wird als erwartet und somit höher als die Expositionen des Metaboliten, die nach einer 1-stündigen Infusion von 1 g Doripenem alle 8 Stunden bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Die Folgen der erhöhten Expositionen in Bezug auf den Metaboliten *in vivo* sind nicht bekannt, da Daten zur pharmakologischen Aktivität, außer Daten zur anti-mikrobiologischen Aktivität, fehlen (siehe

Abschnitt 4.4). Wenn die Dosis von Doripenem die empfohlene Dosis bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie übersteigt, ist die systemische Exposition des Doripenem-M-1-Metaboliten noch weiter erhöht. Die klinischen Folgen einer solchen Expositionserhöhung sind nicht bekannt.

Verglichen mit gesunden Probanden, sind die systemischen Expositionen von Doripenem und Doripenem-M-1 bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse erhalten, deutlich erhöht. In einer Studie, bei der 6 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Einzeldosis von 500 mg Doripenem durch *i.v.* Infusion erhielten, betrug die Menge an Doripenem und Doripenem-M-1, die während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung eliminiert wurde ungefähr 46% bzw. 6% der Dosis. Es liegen nur unzureichende Daten vor, um bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse oder anderen Dialyse-Methoden als einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie Empfehlungen zur Dosisanpassung geben zu können (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Doripenem bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion wurde nicht untersucht. Da Doripenem scheinbar keinem hepatischen Metabolismus unterliegt, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Doripenem durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird.

Ältere Patienten

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde bei gesunden älteren männlichen und weiblichen Probanden (66-84 Jahre alt) evaluiert. Die AUC von Doripenem war bei älteren Erwachsenen um 49% im Vergleich zu jungen Erwachsenen erhöht. Diese Veränderungen wurden hauptsächlich den altersbedingten Veränderungen der Nierenfunktion zugeschrieben. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Fällen von mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde an gesunden männlichen und weiblichen Probanden evaluiert. Die AUC von Doripenem war bei Frauen 13% höher im Vergleich zu Männern. Es wird keine Dosisanpassung auf Grund des Geschlechts empfohlen.

Rasse

Die Auswirkung der Rasse auf die Pharmakokinetik von Doripenem wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der mittleren Doripenem-Clearance zwischen den Rassen beobachtet, es wird daher keine Dosisanpassung auf Grund der Rasse empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings war aufgrund des Designs der chronischen Toxizitätsstudien und der Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tieren und Menschen, eine kontinuierliche Exposition der Tiere in diesen Studien nicht gegeben.

In Studien mit Ratten und Kaninchen wurde keine Reproduktionstoxizität beobachtet. Allerdings ist die Relevanz dieser Studien begrenzt, da die Studien mit einer täglichen Einzeldosis, die in weniger als einem Zehntel der täglichen Doripenem-Expositionsdauer bei Tieren resultiert, durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.3 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Lagerung der rekonstituierten Lösungen: Nach Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) kann die Doribax Suspension in der Durchstechflasche zur Umfüllung und Verdünnung im Infusionsbehältnis bis zu 1 Stunde unter 30 °C aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung im Infusionsbehältnis müssen die Doribax-Infusionen, die bei Raumtemperatur oder gekühlt lagerten, innerhalb der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Zeiträume beendet werden:

Zeiträume, innerhalb derer die Rekonstitution, Verdünnung und Infusion für Doribax Infusionslösungen abgeschlossen sein müssen

Infusionslösung	Lösung bei Raumtemperatur gelagert	Lösung im Kühlschrank gelagert (2°C–8°C)
0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml)	12 Stunden	72 Stunden*
+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml)	4 Stunden	24 Stunden*

* Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, müssen die Infusionen innerhalb der Stabilitätsdauer bei Raumtemperatur beendet sein, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtkühldauer, die Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur und die Infusionsdauer die Stabilitätsdauer im Kühlschrank nicht überschreiten.

+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) soll nicht bei einer Infusionsdauer von mehr als 1 Stunde angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs ist für die Zeiten und Lösungen, die in oben stehender Tabelle angegeben sind, belegt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt vor Verabreichung die Verantwortung für die Lagerzeit und -bedingungen während des Gebrauchs beim Anwender. Diese liegen normalerweise bei nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C, wenn nicht eine Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels und der Infusionslösungen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 20 ml Glastyp-I-Durchstechflasche.

Das Arzneimittel wird in Kartons mit 10 Durchstechflaschen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Doribax wird vor der Infusion rekonstituiert und dann weiter verdünnt.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 500-mg-Dosis unter Verwendung der 500-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 500-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur völligen Auflösung. Infundieren Sie die gesamte Lösung, um eine 500-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 250-mg-Dosis unter Verwendung der 500-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 500-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur vollständigen Auflösung.
4. Entnehmen und verwerfen Sie 55 ml dieser Lösung aus dem Infusionsbehältnis. Infundieren Sie die restliche Lösung, um eine 250-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Doribax Infusionslösungen variieren von klaren, farblosen Lösungen bis zu klaren, leicht gelblichen Lösungen. Farbvariationen innerhalb dieser Bandbreite beeinflussen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur,
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Nicht zutreffend.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Doripenem

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat entsprechend 250 mg Doripenem.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur für die einmalige Anwendung.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 250 mg Pulver zur Infusion
Doripenem

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Doripenem (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

250 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

i.v. Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur für die einmalige Anwendung

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Doripenem

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat entsprechend 500 mg Doripenem.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur für die einmalige Anwendung.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doribax 500 mg Pulver zur Infusion
Doripenem

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Doripenem (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

500 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

i.v. Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur für die einmalige Anwendung

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/467/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Doribax 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Doripenem

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Doribax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doribax beachten?
3. Wie ist Doribax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Doribax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Doribax und wofür wird es angewendet?

Doribax enthält den Wirkstoff Doripenem. Dieses Arzneimittel ist ein Antibiotikum, welches die Abtötung verschiedener Bakterienarten (Keime) bewirkt, die Infektionen in verschiedenen Körperregionen verursachen.

Doribax wird für die Behandlung Erwachsener bei folgenden Infektionen angewendet:

- Lungenentzündung (eine schwere Form der Infektion des Brustkorbs oder der Lunge), die Sie in einem Krankenhaus oder in einer ähnlichen Umgebung bekommen haben. Dies schließt Lungenentzündungen ein, die Sie bekommen, wenn Sie an ein Beatmungsgerät angeschlossen sind.
- komplizierte Infektionen in der Gegend Ihrer Bauchregion (abdominelle Infektionen).
- komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Niereninfektionen und Fälle, die sich über die Blutbahn ausgeweitet haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doribax beachten?

Doribax darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Doripenem sind.
- wenn Sie überempfindlich gegen andere Antibiotika, wie z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme sind (die zur Behandlung verschiedener Infektionen angewendet werden), da Sie auch gegen Doribax überempfindlich sein könnten.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Doribax bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Doribax bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie:

- Nierenprobleme haben. Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Doribax-Dosis verringern.
- Durchfall haben. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vor, während oder nach Ihrer Behandlung mit Doribax blutigen Durchfall haben. Möglicherweise leiden Sie an einer

Erkrankung, die als Colitis (Dickdarmentzündung) bekannt ist. **Nehmen Sie keinerlei Arzneimittel zur Behandlung des Durchfalls ein, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt abzusprechen.**

- Erkrankungen des zentralen Nervensystems haben, wie z. B. Schlaganfall oder Krampfanfälle in der Vorgeschichte. Bei der Behandlung mit Doribax und mit Antibiotika, die in gleicher Weise wie Doribax wirken, wurde über Krampfanfälle berichtet. Obwohl Antibiotika, einschließlich Doribax, bestimmte Bakterien abtöten, können andere Bakterien und Pilze übermäßig weiter wachsen. Dies nennt man Überwucherung. Ihr Arzt wird Sie auf eine Überwucherung hin überwachen und Sie gegebenenfalls behandeln.

Doribax soll nicht inhaliert werden, da es eine Entzündung der Lunge (Pneumonitis) verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Doribax soll nicht Kindern oder Jugendlichen gegeben werden (unter 18 Jahren), da keine ausreichenden Informationen vorliegen um zu gewährleisten, dass Doribax sicher bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden kann.

Anwendung von Doribax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies schließt nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Mittel ein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- **Valproinsäure oder Natriumvalproat** (wird zur Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen, Migräne oder Schizophrenie angewendet)
- **Probenecid** (wird zur Behandlung von Gicht und zu hohen Harnsäurewerten im Blut angewendet)

einnehmen.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax in Kombination mit diesen Arzneimitteln einnehmen sollen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Doribax anwenden, wenn

- Sie schwanger sind oder wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sein könnten. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax anwenden sollten.
- Sie stillen oder vorhaben, zu stillen. Kleine Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übertreten und dies kann sich auf den Säugling auswirken. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax während der Stillzeit anwenden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Doribax Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

3. Wie ist Doribax anzuwenden?

Wie viel Doribax wird verabreicht?

- Ihr Arzt wird entscheiden wie viel Doribax Sie benötigen und für wie lange.

Erwachsene (einschließlich Patienten über 65 Jahre)

- Die übliche Dosis beträgt 500 mg alle 8 Stunden. Jede Dosis wird über einen Zeitraum von ein oder vier Stunden verabreicht.
- Ein Behandlungszyklus dauert normalerweise 5 bis 14 Tage.
- Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt Ihre Doribax-Dosis auf 250 mg reduzieren, die über eine oder vier Stunden alle acht oder 12 Stunden gegeben wird.

Wie wird Doribax verabreicht?

- Doribax wird von einem Arzt oder einer Krankenschwester zubereitet und Ihnen als eine intravenöse Infusion über ein oder vier Stunden in eine Ihrer Venen verabreicht (dies ist teilweise als "Dauertropfinfusion" bekannt).

Wenn Sie zu viel Doribax bekommen haben

Symptom einer Überdosierung kann Ausschlag sein. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie möglicherweise zu viel Doribax bekommen haben, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn eine Doribax Dosis ausgelassen wurde

Wenn Sie Bedenken haben, dass möglicherweise eine Doribax Dosis ausgelassen wurde, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Es ist wichtig, dass Sie die Behandlung mit Doribax so lange erhalten, wie Ihr Arzt es für notwendig erachtet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bekommen, da sie möglicherweise dringend ärztliche Behandlung benötigen:

- Plötzliches Anschwellen von Lippen, Gesicht, Hals oder Zunge, Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden. Diese können Zeichen einer schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie) sein und lebensbedrohlich sein.
- Schwere Hautreaktionen mit großflächigem Ausschlag mit Abschälen der Haut und Blasenbildung im Mund, an Augen und Geschlechtsorganen (toxische epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom).
- Wenn Sie blutigen Durchfall vor, während oder nach der Behandlung mit Doribax bekommen (*Clostridium difficile* Colitis).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht
- Durchfall.
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Entzündungen der Venenwand an der Stelle, an der die intravenöse Infusion (oder Dauertropfinfusion) in Ihre Vene geht (Phlebitis)
- Pilzinfektionen (Soor) in Ihrem Mund oder Ihrer Vagina
- Erhöhung mancher Leberenzymwerte in Ihrem Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Reduzierung der Anzahl der Blutplättchen, wodurch sich Ihr Risiko für Blutergüsse und Blutungen erhöhen kann
- Reduzierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch sich Ihr Risiko für Infektionen erhöhen kann
- Krampfanfälle.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Doribax aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Die ersten beiden Ziffern bezeichnen den Monat. Die letzten vier Ziffern bezeichnen das Jahr. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Doribax enthält

- Der Wirkstoff ist Doripenem. Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat entsprechend 250 mg Doripenem.

Wie Doribax aussieht und Inhalt der Packung

Doribax ist ein weißes bis leicht gelblich cremefarbenes kristallines Pulver in einer Glasdurchstechflasche. Doribax wird in Packungen mit 10 Durchstechflaschen geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z.o.o. Eesti filiaal
Tel: + 372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

JANSSEN-CILAG
Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z.o.o. filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Tel: +370 5 278 68 88

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Doribax wird vor der Infusion rekonstituiert und dann weiter verdünnt.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 250-mg-Dosis unter Verwendung der 250-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 250-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehälter mit 50 ml oder 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur völligen Auflösung. Infundieren Sie die gesamte Lösung, um eine 250-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Doribax Infusionslösungen variieren von klaren, farblosen Lösungen bis zu klaren, leicht gelblichen Lösungen. Farbvariationen innerhalb dieser Bandbreite beeinflussen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Lagerung der rekonstituierten Lösungen

Nach Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) kann die Doribax Suspension in der Durchstechflasche zur Umfüllung und Verdünnung im Infusionsbehälter bis zu 1 Stunde unter 30 °C aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung im Infusionsbehälter, müssen die Doribax-Infusionen, die bei Raumtemperatur oder unter Kühlung lagerten, innerhalb der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Zeiträume beendet werden:

Zeiträume, innerhalb derer die Rekonstitution, Verdünnung und Infusion für Doribax-Infusionslösungen abgeschlossen sein müssen

Infusionslösung	Lösung bei Raumtemperatur gelagert	Lösung im Kühlschrank gelagert (2°C-8°C)
0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml)	12 Stunden	72 Stunden*
+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml)	4 Stunden	24 Stunden*

* Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, müssen die Infusionen innerhalb der Stabilitätsdauer bei Raumtemperatur beendet sein, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtkühdauer, die Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur und die Infusionsdauer die Stabilitätsdauer im Kühlschrank nicht überschreiten.

+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) soll nicht bei einer Infusionsdauer von mehr als 1 Stunde angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs ist für die Zeiten und Lösungen, die in oben stehender Tabelle angegeben sind, belegt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt vor Verabreichung die Verantwortung für die Lagerzeit und -bedingungen während des Gebrauchs beim Anwender. Diese liegen normalerweise bei nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C, wenn nicht eine Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Doribax 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Doripenem

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Doribax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doribax beachten?
3. Wie ist Doribax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Doribax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Doribax und wofür wird es angewendet?

Doribax enthält den Wirkstoff Doripenem. Dieses Arzneimittel ist ein Antibiotikum, welches die Abtötung verschiedener Bakterienarten (Keime) bewirkt, die Infektionen in verschiedenen Körperregionen verursachen.

Doribax wird für die Behandlung Erwachsener bei folgenden Infektionen angewendet:

- Lungenentzündung (eine schwere Form der Infektion des Brustkorbs oder der Lunge), die Sie in einem Krankenhaus oder in einer ähnlichen Umgebung bekommen haben. Dies schließt Lungenentzündungen ein, die Sie bekommen, wenn Sie an ein Beatmungsgerät angeschlossen sind.
- komplizierte Infektionen in der Gegend Ihrer Bauchregion (abdominelle Infektionen).
- komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Niereninfektionen und Fälle, die sich über die Blutbahn ausgeweitet haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doribax beachten?

Doribax darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Doripenem sind.
- wenn Sie überempfindlich gegen andere Antibiotika, wie z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme sind (die zur Behandlung verschiedener Infektionen angewendet werden), da Sie auch gegen Doribax überempfindlich sein könnten.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Doribax bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Doribax bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie:

- Nierenprobleme haben. Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Doribax-Dosis verringern.
- Durchfall haben. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vor, während oder nach Ihrer Behandlung mit Doribax blutigen Durchfall haben. Möglicherweise leiden Sie an einer

Erkrankung, die als Colitis (Dickdarmentzündung) bekannt ist. **Nehmen Sie keinerlei Arzneimittel zur Behandlung des Durchfalls ein, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt abzusprechen.**

- Erkrankungen des zentralen Nervensystems haben, wie z. B. Schlaganfall oder Krampfanfälle in der Vorgeschichte. Bei der Behandlung mit Doribax und mit Antibiotika, die in gleicher Weise wie Doribax wirken, wurde über Krampfanfälle berichtet. Obwohl Antibiotika, einschließlich Doribax, bestimmte Bakterien abtöten, können andere Bakterien und Pilze übermäßig weiter wachsen. Dies nennt man Überwucherung. Ihr Arzt wird Sie auf eine Überwucherung hin überwachen und Sie gegebenenfalls behandeln.

Doribax soll nicht inhaliert werden, da es eine Entzündung der Lunge (Pneumonitis) verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Doribax soll nicht Kindern oder Jugendlichen gegeben werden (unter 18 Jahren), da keine ausreichenden Informationen vorliegen um zu gewährleisten, dass Doribax sicher bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden kann.

Anwendung von Doribax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies schließt nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Mittel ein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- **Valproinsäure oder Natriumvalproat** (wird zur Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen, Migräne oder Schizophrenie angewendet)
- **Probenecid** (wird zur Behandlung von Gicht und zu hohen Harnsäurewerten im Blut angewendet)

einnehmen

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax in Kombination mit diesen Arzneimitteln einnehmen sollen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Doribax anwenden, wenn

- Sie schwanger sind oder wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sein könnten. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax anwenden sollten.
- Sie stillen oder vorhaben, zu stillen. Kleine Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übertreten und dies kann sich auf den Säugling auswirken. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Doribax während der Stillzeit anwenden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Doribax Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

3. Wie ist Doribax anzuwenden?

Wie viel Doribax wird verabreicht?

- Ihr Arzt wird entscheiden wie viel Doribax Sie benötigen und für wie lange.

Erwachsene (einschließlich Patienten über 65 Jahre)

- Die übliche Dosis beträgt 500 mg alle 8 Stunden. Jede Dosis wird über einen Zeitraum von ein oder vier Stunden verabreicht.
- Ein Behandlungszyklus dauert normalerweise 5 bis 14 Tage.
- Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt Ihre Doribax-Dosis auf 250 mg reduzieren, die über eine oder vier Stunden alle acht oder 12 Stunden gegeben wird.

Wie wird Doribax verabreicht?

- Doribax wird von einem Arzt oder einer Krankenschwester zubereitet und Ihnen als eine intravenöse Infusion über ein oder vier Stunden in eine Ihrer Venen verabreicht (dies ist teilweise als "Dauertropfinfusion" bekannt).

Wenn Sie zu viel Doribax bekommen haben

Symptom einer Überdosierung kann Ausschlag sein. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie möglicherweise zu viel Doribax bekommen haben, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn eine Doribax Dosis ausgelassen wurde

Wenn Sie Bedenken haben, dass möglicherweise eine Doribax Dosis ausgelassen wurde, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Es ist wichtig, dass Sie die Behandlung mit Doribax so lange erhalten, wie Ihr Arzt es für notwendig erachtet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bekommen, da sie möglicherweise dringend ärztliche Behandlung benötigen:

- Plötzliches Anschwellen von Lippen, Gesicht, Hals oder Zunge, Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden. Diese können Zeichen einer schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie) sein und lebensbedrohlich sein.
- Schwere Hautreaktionen mit großflächigem Ausschlag mit Abschälen der Haut und Blasenbildung im Mund, an Augen und Geschlechtsorganen (toxische epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom).
- Wenn Sie blutigen Durchfall vor, während oder nach der Behandlung mit Doribax bekommen (*Clostridium difficile* Colitis).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht
- Durchfall.
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Entzündungen der Venenwand an der Stelle, an der die intravenöse Infusion (oder Dauertropfinfusion) in Ihre Vene geht (Phlebitis)
- Pilzinfektionen (Soor) in Ihrem Mund oder Ihrer Vagina
- Erhöhung mancher Leberenzymwerte in Ihrem Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Reduzierung der Anzahl der Blutplättchen, wodurch sich Ihr Risiko für Blutergüsse und Blutungen erhöhen kann
- Reduzierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch sich Ihr Risiko für Infektionen erhöhen kann
- Krampfanfälle.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Doribax aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Die ersten beiden Ziffern bezeichnen den Monat. Die letzten vier Ziffern bezeichnen das Jahr. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Doribax enthält

- Der Wirkstoff ist Doripenem. Jede Durchstechflasche enthält Doripenem-Monohydrat entsprechend 500 mg Doripenem.

Wie Doribax aussieht und Inhalt der Packung

Doribax ist ein weißes bis leicht gelblich cremefarbenes kristallines Pulver in einer Glasdurchstechflasche. Doribax wird in Packungen mit 10 Durchstechflaschen geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z.o.o. Eesti filiaal
Tel: + 372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

JANSSEN-CILAG
Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z.o.o. filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Tel: +370 5 278 68 88

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Doribax wird vor der Infusion rekonstituiert und dann weiter verdünnt.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 500-mg-Dosis unter Verwendung der 500-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 500-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur völligen Auflösung. Infundieren Sie die gesamte Lösung, um eine 500-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Zubereitung einer Infusionslösung einer 250-mg-Dosis unter Verwendung der 500-mg-Durchstechflasche

1. Geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) in die 500-mg-Durchstechflasche und schütteln Sie, um eine Suspension zu erhalten.
2. Überprüfen Sie die Suspension auf sichtbare Zeichen von Verunreinigungen. Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
3. Ziehen Sie die Suspension mit einer Spritze und Nadel auf und fügen Sie sie einem Infusionsbehältnis mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) zu und mischen Sie diese bis zur vollständigen Auflösung.
4. Entnehmen und verwerfen Sie 55 ml dieser Lösung aus dem Infusionsbehältnis. Infundieren Sie die restliche Lösung, um eine 250-mg-Dosis Doripenem zu verabreichen.

Doribax Infusionslösungen variieren von klaren, farblosen Lösungen bis zu klaren, leicht gelblichen Lösungen. Farbvariationen innerhalb dieser Bandbreite beeinflussen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Lagerung der rekonstituierten Lösungen

Nach Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml) kann die Doribax Suspension in der Durchstechflasche zur Umfüllung und Verdünnung im Infusionsbehältnis bis zu 1 Stunde unter 30 °C aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung im Infusionsbehältnis, müssen die Doribax-Infusionen, die bei Raumtemperatur oder unter Kühlung lagerten, innerhalb der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Zeiträume beendet werden:

Zeiträume, innerhalb derer die Rekonstitution, Verdünnung und Infusion für Doribax-Infusionslösungen abgeschlossen sein müssen

Infusionslösung	Lösung bei Raumtemperatur gelagert	Lösung im Kühlschrank gelagert (2°C-8°C)
0,9%ige NaCl-Injektionslösung (9 mg/ml)	12 Stunden	72 Stunden*
+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml)	4 Stunden	24 Stunden*

* Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, müssen die Infusionen innerhalb der Stabilitätsdauer bei Raumtemperatur beendet sein, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtkühldauer, die Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur und die Infusionsdauer die Stabilitätsdauer im Kühlschrank nicht überschreiten.

+ 5%ige Dextrose-Injektionslösung (50 mg/ml) soll nicht bei einer Infusionsdauer von mehr als 1 Stunde angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs ist für die Zeiten und Lösungen, die in oben stehender Tabelle angegeben sind, belegt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt vor Verabreichung die Verantwortung für die Lagerzeit und -bedingungen während des Gebrauchs beim Anwender. Diese liegen normalerweise bei nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C, wenn nicht eine Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen