

при температура 2°C-8°C, освен ако ресуспендирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след ресуспендиране на лекарствения продукт и инфузионния разтвор вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml прозрачен флакон от стъкло тип I.

Лекарственият продукт се доставя в картонени кутии, съдържащи 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Doribax се ресуспендира, след което допълнително се разрежда преди инфузия.

Приготвяне на доза от 250 mg инфузионен разтвор като се използва 250 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), към 250 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията като използвате спринцовка и игла и я прибавете към инфузионен сак, съдържащ 50 или 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне. Влейте целия този разтвор, за да приложите доза от 250 mg дорипенем.

Doribax инфузионен разтвор варира от бистър, безцветен разтвор до разтвор, който е бистър и леко жълтеникав. Промените в цвета в този обхват не повлияват ефикасността на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doribax 500 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа дорипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg дорипенем (doripenem).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия)

Бял до леко жълтеникав, почти бял кристален прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Doribax е показан за лечение на следните инфекции при възрастни (вж. точка 4.4 и 5.1):

- Нозокомиална пневмония (включително вентилационна пневмония)
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Усложнени инфекции на пикочните пътища

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза и начин на приложение според инфекцията са показани на следната таблица:

Инфекция	Доза	Честота	Време за инфузия
Нозокомиална пневмония, включително вентилационна пневмония	500 mg или 1 g*	на всеки 8 часа	1 или 4 часа**
Усложнена интраабдоминална инфекция	500 mg	на всеки 8 часа	1 час
Усложнена инфекция на пикочните пътища, включително пиелонефрит	500 mg	на всеки 8 часа	1 час

* 1 g на 8 часа под формата на 4-часова инфузия може да се обмисли при пациенти с увеличен бъбречен клирънс (особено при тези с креатининов клирънс (CrCl) \geq 150 ml/min) и/или при инфекции, причинени от фермент-непродуциращи Грам-отрицателни патогени (като *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.). Тази схема на приложение се основава на ФК/ФД данни (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

** Въз основата главно на ФК/ФД съображения, време за инфузия от 4 часа може да е по-подходящо при инфекция с по-малко чувствителни патогени (вж. точка 5.1). Тази схема на прилагане трябва да се има предвид и при особено тежки инфекции.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението с дорипенем варира от 5-14 дни и трябва да бъде определяна според тежестта, мястото на инфекцията, инфекциозния патоген и клиничния отговор на пациента. Обичайната продължителност на лечението за пациенти с нозокомиална пневмония, включително вентилационна пневмония, е от 10 до 14 дни и често е на горната граница за пациенти, инфектирани с фермент-непродуциращи Грам-отрицателни бактерии (напр. *Pseudomonas* spp., и *Acinetobacter* spp.) (вж. точка 5.1).

При клинични проучвания дорипенем е прилаган до 14 дни и безопасността при продължителна терапия не е установена. След започване на лечение с интравенозен дорипенем и констатиране на клинично подобрение е възможно преминаване към подходяща перорална терапия за завършване на курса на лечение.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозата с изключение на случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. *Бъбречно увреждане* по-долу и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (напр. креатининов клирънс (CrCl) > 50 до ≤ 80 ml/min), не е необходимо адаптиране на дозата.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl ≥ 30 до ≤ 50 ml/min) дозата на дорипенем трябва да бъде 250 mg на всеки 8 часа (вж. точка 6.6). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) дозата на дорипенем трябва да бъде 250 mg на всеки 12 часа (вж. точка 6.6). При пациенти, на които е предписан 1 g на 8 часа като 4-часова инфузия, дозата трябва да се адаптира по същия начин (умерено бъбречно увреждане: 500 mg на 8 часа; тежко бъбречно увреждане: 500 mg на 12 часа).

Поради ограничените клинични данни и очакваната увеличена експозиция на дорипенем и неговите метаболити (дорипенем-M-1), Doribax трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Доза при пациенти на диализа

В таблицата по-долу са показани дозировка и препоръки за приложение на Doribax при пациенти на продължително заместително бъбречно лечение:

CRRT процедура	Скорост на гломерулната филтрация	Доза	Честота	Време на инфузия ^{a,b}	Постигната цел (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	на всеки 12 часа	4 часа	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	на всеки 12 часа	4 часа	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	на всеки 12 часа	4 часа	≤ 1 mg/l

CRRT: продължително бъбречно заместително лечение; CVVH: продължителна вено-венозна хемофилтрация; CVVHDF: продължителна вено-венозна хемодиалитация; MIC: минимална инхибираща концентрация

^a При пациенти с остра бъбречна недостатъчност на продължително бъбречно заместително лечение, препоръчителното време за инфузия е 4 часа, като се има предвид възможното покачване на не бъбречния клирънс на карбапенемите при пациенти с остра бъбречна недостатъчност.

^b Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със CRRT, може да бъдат лекувани с едночасова или четиричасова инфузия. От съображения, въз основа главно на фармакокинетика/фармакодинамика, може да бъде подходящо да се удължи максимално дозовия интервал на 4 часовата инфузия, така че плазмената концентрация на дорипенем да надвишава минималната инхибираща концентрация (% T $>$ MIC) (вж. точка 5.1).

Препоръчителни дози за патогени с MIC > 1 mg/l не са установени при продължително бъбречно заместително лечение, поради възможността за акумулация на дорипенем и дорипенем-M-1 метаболит (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се строго мониториране на

безопасността при пациенти на продължително бъбречно заместително лечение, поради ограничените клинични данни и очакваната повишена експозиция на дорипенем-М-1 метаболит (вж. точка 4.4).

Няма достатъчно информация, за да се направят препоръки за коригиране на дозата при пациенти на други форми на диализа. (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Doribax при деца на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Преди да се прилага като интравенозна инфузия за период от 1 или 4 часа, Doribax трябва да се ресуспендира и след това да се разрежи (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество;

Свърхчувствителност към което и да е друго антибактериално средство от групата на карбапенемите;

Тежка свърхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към каквато и да е друг тип бета-лактамни антибактериални средства (напр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

При избора на дорипенем за лечение на отделен пациент трябва да се вземе предвид целесъобразността на прилагане на карбапенемово антибактериално средство въз основа на фактори като тежест на инфекцията, наличие на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риска от избора по отношение на карбапенем-резистентни бактерии.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при избора на антибиотик и доза, когато се лекуват пациенти с късно начало на вентилаторна пневмония (> 5 дни хоспитализация), както и в други случаи на нозокомиална пневмония, когато има съмнение или са потвърдени бактерии с намалена чувствителност като *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. (вж. точки 4.2 и 5.1).

Когато за одобрените показания има съмнение или е доказана инфекция с *Pseudomonas aeruginosa*, може да е показана едновременна употреба с аминогликозид (вж. точка 4.1).

Реакции на свърхчувствителност

Сериозни и понякога фатални реакции на свърхчувствителност (анафилактични) са наблюдавани при пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици. Преди да се започне терапия с Doribax, трябва да се извърши внимателно проучване относно анамнеза за реакции на свърхчувствителност към други активни вещества от този клас или към бета-лактамни антибиотици. Doribax трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с такава анамнеза. В случай че се появи реакция на свърхчувствителност към дорипенем, антибиотикът трябва незабавно да бъде спряен и да бъдат взети съответни мерки. Сериозните остри реакции на свърхчувствителност (анафилактични) изискват незабавно спешно лечение.

Гърчове

Съобщава се за гърчове по време на лечение с карбапенеми, включително дорипенем (вж. точка 4.8). В клиничните проучвания с дорипенем гърчове се наблюдават най-често при пациенти със съществуващи нарушения на централната нервна система (ЦНС) (като мозъчен инсулт или анамнеза за гърчове), компрометирана бъбречна функция и при дози, по-високи от 500 mg.

Псевдомембранозен колит

При Doribax се съобщава за псевдомембранозен колит, причинен от *Clostridium difficile*, който варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат диария по време на или след прилагане на Doribax (вж. точка 4.8).

Свърхрастеж на нечувствителни бактерии

Както при други антибиотици, прилагането на дорипенем се свързва с поява и селекция на щамове с намалена чувствителност. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по време на терапията. Ако възникне суперинфекция, трябва да се вземат съответни мерки. Трябва да се избягва продължителната употреба на Doribax.

Лекарствено взаимодействие с валпроева киселина

Едновременното прилагане на дорипенем и валпроева киселина/натриев валпроат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пневмонит при инхалационна употреба

При употреба на Doribax с изследователска цел чрез инхалация се развива пневмонит. Следователно, дорипенем не трябва да се прилага по този път.

Продължително бъбречно заместително лечение

Експозицията на дорипенем-М-1 метаболита при пациенти на продължително бъбречно заместително лечение може да бъде повишена до нива, за които към момента няма налични *in vivo* данни за безопасност. Метаболита няма таргетна фармакологична активност, но други възможни фармакологични ефекти не са известни. Поради това се препоръчва строго мониториране на безопасността (вж. точки 4.2 и 5.2).

Описание на популацията пациенти, лекувани при клинични проучвания

При две клинични проучвания на пациенти с нозокомиална пневмония (N=979), 60% от клинично оценените пациенти, лекувани с Doribax са с вентилационна пневмония (ВП). От тях 50% са с ВП със забавено начало (определена като появяваща се след пет дни на механична вентилация), 54% са със скор по APACHE (Оценка на остри физиологични и хронични състояния на здравето (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)) II >15 и 32% получават едновременно аминогликозиди (76% за повече от 3 дни).

При две клинични проучвания на пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции (N=962) най-честото анатомично място на инфекция при оценените микробиологично пациенти, лекувани с Doribax, е апендиксът (62%). От тях 51% са с генерализиран перитонит на изходно ниво. Други източници на инфекция включват перфорация на дебелото черво (20%), усложнен холецистит (5%) и инфекции на други места (14%). Единадесет процента са с резултат по APACHE II >10, 9,5% са с постоперативна инфекция, 27% имат единични или множествени интраабдоминални абсцеси, а 4% са със съпътстваща бактериемия на изходно ниво.

При две клинични проучвания на пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища (N=1179), 52% от оценените микробиологично и лекувани с Doribax пациенти имат усложнени инфекции на долните пикочни пътища и 48% са с пиелонефрит, от които 16% усложнен. Общо 54% от пациентите имат персистиращо усложнение, 9% са със съпътстваща бактериемия и 23% са инфектирани с уропатоген, резистентен към левофлоксацин на изходно ниво.

Опитът при пациенти, които са тежко имунокомпрометирани, получаващите имunosупресивна терапия и пациенти с тежка неутропения е ограничен, тъй като тази популация е изключена от проучвания фаза III.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дорипенем претърпява слаб до нулев метаболизъм, медиран от цитохром P450 (CYP450). Въз основа на *in vitro* изпитвания не се очаква дорипенем да инхибира или да индуцира активността на CYP450. Следователно, не трябва да се очакват каквито и да е свързани с CYP450 лекарствени взаимодействия (вж. точка 5.2).

Установено е, че едновременното прилагане на дорипенем и валпроева киселина значимо понижава серумните нива на валпроевата киселина под терапевтичния диапазон. Понижените нива на валпроева киселина могат да доведат до незадоволителен контрол на припадъците. При проучване за взаимодействията, серумните концентрации на валпроевата киселина са значително понижени (AUC е намалена с 63%) след едновременно прилагане на дорипенем и валпроева киселина. Взаимодействието е с бързо начало. Тъй като на пациентите са приложени само четири дози дорипенем, по-нататъшно намаляване нивата на валпроевата киселина, при по-продължително едновременно прилагане, не може да се изключи. Съобщено е също намаление на нивата на валпроевата киселина при едновременно прилагане с други карбапенеми, с достигане на 60-100% намаляване на нивата на валпроевата киселина за около два дни. Следователно трябва да се има предвид алтернативно антибактериално или допълващо антиконвулсивно лечение.

Пробенецид се конкурира с дорипенем при бъбречната тубулна секреция и намалява бъбречния клирънс на дорипенем. При проучване за взаимодействията е установено, че след едновременно прилагане на пробенецид средната AUC на дорипенем се увеличава със 75%. Ето защо едновременното прилагане на пробенецид с Doribax не се препоръчва. Не са изключени взаимодействия с други лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Клинични данни за случаи на бременност с експозиция на дорипенем са ограничени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Doribax не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали дорипенем се екскретира в кърмата при хора. Проучване при плъхове показва, че дорипенем и неговият метаболит преминават в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Doribax като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно потенциалните ефекти на лечението с дорипенем върху фертилитета при мъже и жени. Интравенозното инжектиране на дорипенем не е оказало неблагоприятен ефект върху общия фертилитет на третиранияте мъжки и женски плъхове, както и върху постнаталното развитие и репродуктивната способност на поколението, при дози до 1 g/kg дневно (на базата на AUC, която е най-малко равна на експозицията при хора в доза от 500 mg, прилагана на всеки 8 часа).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Doribax върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на съобщените нежелани лекарствени реакции, не се очаква Doribax да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

При 3 142 възрастни пациенти (от които 1 817 са получавали Doribax), оценени за безопасност при фаза II и фаза III клинични проучвания, честотата на нежеланите реакции, появили се вследствие прием на 500 mg Doribax на всеки 8 часа е била 32%. Doribax е преустановен при 0,1% от общия брой пациенти поради нежелани реакции. Нежеланите лекарствени реакции довели до спиране на Doribax, са следните: гадене (0,1%), диария (0,1%), сърбеж (0,1%) вулвомикотична инфекция (0,1%), повишение на чернодробните ензими (0,2%) и обрив (0,2%). Най-честите нежелани реакции са главоболие (10%), диария (9%) и гадене (8%).

Профилът на безопасност при около 500 пациенти, които получават Doribax 1 g на всеки 8 часа като 4-часова инфузия, във Фаза I, II и III клинични проучвания, съответства на профила на безопасност при пациенти, които получават 500 mg на всеки 8 часа.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, установени по време на клинични изпитвания и постмаркетингов опит с Doribax са изброени по-долу в различни категории според тяхната честота. Тези категории се определят, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции, установени по време на клинични изпитвания и постмаркетингов опит с Doribax	
Инфекции и инфестации	Чести: орална кандидоза, вулвомикотична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: тромбоцитопения, неутропения
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4) С неизвестна честота: анафилаксия (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	Много чести: главоболие Нечести: гърчове (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения	Чести: флебит
Стомашно-чревни нарушения	Чести: гадене, диария Нечести: колит, причинен от <i>C. difficile</i> (вж. точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести: повишение на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж, обрив С неизвестна честота: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson

4.9 Предозиране

Във Фаза I клинично проучване със здрави участници, получаващи 2 g дорипенем, приложен като инфузия в течение на 1 час на всеки 8 часа за период от 10 до 14 дни, честотата на поява на обриви е много честа (5 от 8 участници). Обривът е отзвучал в рамките на 10 дни след спиране на приложението на дорипенем.

В случай на предозиране Dorigab трябва да се преустанови и да се приложи общо поддържащо лечение, докато не се елиминира чрез бъбреците. Dorigab може да се отстрани посредством продължително бъбречно заместително лечение или хемодиализа (вж. точка 5.2). Обаче няма налична информация за използването на нито една от тези терапии за лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01DH04

Механизъм на действие

Дорипенем е синтетично антибактериално средство от групата на карбапенемите.

Дорипенем проявява своята бактерицидна активност като инхибира биосинтеза на бактериалната клетъчна стена. Дорипенем инактивира множество основни пеницилин-свързващи протеини (ПСП), което води до инхибиране на синтеза на клетъчната стена с последваща клетъчна смърт.

In vitro дорипенем показва нисък потенциал да антагонизира или да бъде антагонизиран от други антибактериални средства. Наблюдава се адитивна активност или слаб синергизъм с амикацин и левофлоксацин за *Pseudomonas aeruginosa* и за грам-положителни бактерии с даптомицин, линезолид, левофлоксацин и ванкомицин.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Подобно на други бета-лактамни антимикробни средства, времето, за което плазмената концентрация на дорипенем надвишава минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) на инфектирания микроорганизъм, показва най-добра корелация с ефикасността при предклиничните фармакокинетични/фармакодинамични (ФК/ФД) проучвания. Симулациите Monte Carlo, при които се използват резултатите за чувствителност на патогените от завършени фаза III изпитвания и популационните фармакокинетични данни, показват, че целевите 35% за $T > MIC$ се постигат при повече от 90% от пациентите с нозокомиална пневмония, усложнени инфекции на пикочните пътища и усложнени интраабдоминални инфекции, при всички степени на бъбречна функция.

Удължаването на времето за инфузия на дорипенем до 4 часа максимализира $T > MIC$ за дадена доза и е в основата на възможността за прилагане на 4-часови инфузии при пациенти с нозокомиална пневмония, включително вентилационна пневмония. При тежко болни пациенти или такива с нарушен имунен отговор, 4-часова инфузия може да е по-подходяща, когато MIC на дорипенем за известните или подозирани патогени е демонстрирана или се очаква да бъде $> 0,5 \text{ mg/l}$, за да се достигне до целевите 50% за $T > MIC$ при най-малко 95% от пациентите (вж. точка 4.2). Симулациите Monte Carlo поддържат приложението на 500 mg в 4-часови инфузии на всеки 8 часа, при индивиди с нормална бъбречна функция, при таргетни патогени с MIC на дорипенем $\geq 4 \text{ mg/l}$.

Механизми на резистентност

Механизмите на бактериална резистентност, които засягат дорипенем, включват инактивиране на активното вещество посредством карбапенем хидролизиращи ензими, мутирани или придобити ПСП, намален пермеабилитет през външната мембрана и активен ефлукс.

Дорипенем е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително пеницилиназите и цефалоспориназите, образувани от Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии с изключение на относително редките карбапенем хидролизиращи бета-лактамази.

Резистентните към други карбапенеми щамове, обикновено проявяват ко-резистентност към дорипенем. Метицилин-резистентните стафилококи трябва винаги да се считат за резистентни

към дорипенем. Както при другите антимикробни средства, включително карбапенемите, за дорипенем е показано, че селектира резистентни бактериални щамове.

Гранични стойности

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за определяна на антимикробната чувствителност (EUCAST) са следните:

Без връзка с щамове	S ≤1 mg/l и R >4 mg/l
Staphylococci	взаимствано от граничната стойност на метицилин
Enterobacteriaceae	S ≤1 mg/l и R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤1 mg/l и R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤1 mg/l и R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp., различни от <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l и R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l и R >1 mg/l
Enterococci	“неподходяща цел”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤1 mg/l и R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (недостатъчни данни)
Анаероби	S ≤1 mg/l и R >1 mg/l

Чувствителност

Разпространението на придобита резистентност за определени щамове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има регионална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато регионалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от активното вещество е под въпрос при поне някои видове инфекции.

В Европейския съюз има съобщения за локализиранни групи от инфекции, причинени от карбапенем-резистентни организми. Информацията по-долу е само приблизително ръководство за вероятността, дали микроорганизмът ще бъде чувствителен към дорипенем или не.

Видове, които обикновено са чувствителни:

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (щамове, чувствителни само към метицилин)*[^]

Staphylococcus spp. (щамове, чувствителни само към метицилин)[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Грам-отрицателни аероби

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.

Анаероби

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

Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем:

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

Микроорганизми с унаследена резистентност:

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* видове, срещу които е демонстрирана активност при клинични проучвания

S видове, които показват естествена средна чувствителност

+ видове с > 50% придобита резистентност в една или повече държави членки

^ всички метицилин-резистентни стафилококи трябва да се считат за резистентни към дорипенем

Данни от клинични проучвания

Вентилаторна пневмония

Проучване при 233 пациенти с късно начало на вентилаторна пневмония, не е успяло да докаже не по-ниска ефективност на 7-дневен курс на изпитвания дорипенем (1g на 8 часа като 1-часова инфузия) в сравнение с 10-дневен курс на лечение с имипенем/циластатин (1g на 8 часа като 1-часова инфузия). Като допълнение, на пациентите е било разрешено да получават определени съпътстващи терапии. Проучването е спряно рано, на базата на препоръка на независима комисия за мониторинг на данните. Процентът на клинично излекуваните пациенти при визитата в края на терапията на 10 ден е числено по-нисък при участниците в рамото на дорипенем в набора анализи на първично микробиологично Intent-to-treat (MITT) (45,6% в сравнение с 56,8%, 95% CI: -26,3%; 3,8%) и едновременно първично микробиологично оценките (ME) (49,1% [28/57] в сравнение с 66,1% [39/59]; 95% CI – 34,7%, 0,8%). В набора анализи на MITT процентът на обща смъртност по всякаква причина на 28 ден е числено по-висок при пациентите, лекувани с дорипенем (21,5% в сравнение с 14,8%, 95% CI – 5,0%, 18,5%). Разликата в процента клинично излекувани между дорипенем и имипенем/циластатин е по-голяма при пациенти с APACHE скор > 15 (16/45 [36%] в сравнение с 23/46 [50%] и при пациенти, инфектирани с *Pseudomonas aeruginosa*, 7/17 [41%] в сравнение с 6/10 [60%]).

5.2 Фармакокинетични свойства

Средните C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ на дорипенем при здрави индивиди при изпитванията след прилагане на 500 mg за 1 час са съответно приблизително 23 $\mu\text{g/ml}$ и 36 $\mu\text{g.h/ml}$. Средните C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ при здрави индивиди при изпитванията след прилагане на 500 mg и 1 g за 4 часа са съответно приблизително 8 $\mu\text{g/ml}$ и 17 $\mu\text{g/ml}$, и 34 $\mu\text{g.h/ml}$ и 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Няма кумулация на дорипенем след многократни интравенозни инфузии от 500 mg, или 1 g, прилагани на всеки 8 часа в продължение на 7 до 10 дни при участници с нормална бъбречна функция.

Фармакокинетиката на единична доза дорипенем, след 4 часова инфузия при възрастни с муковисцидоза, съответства на тази при възрастни без муковисцидоза. Адекватни и добре контролирани проучвания за установяване на безопасността и ефикасността на дорипенем при пациенти с муковисцидоза не са провеждани.

Разпределение

Средното свързване на дорипенем с плазмени протеини е приблизително 8,1% и е независимо от плазмените концентрации. Обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 16,8 l, както е приблизително е обемът на екстрацелуларната течност при човека. Дорипенем прониква добре в няколко телесни течности и тъкани, като маточната тъкан, ретроперитонеалната течност, простатната тъкан, тъканта на жлъчния мехур и урината.

Биотрансформация

Метаболизирането на дорипенем до микробиологично неактивен метаболит с отворен пръстен става предимно чрез дехидропептидаза-I. Дорипенем претърпява слаб до нулев метаболизъм, медиран от цитохром P450 (CYP450). *In vitro* проучванията показват, че дорипенем не инхибира и не индуцира активността на CYP изоформи 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4.

Елиминиране

Дорипенем се елиминира непроменен предимно чрез бъбреците. Средният плазмен терминален полуживот на дорипенем при здрави млади възрастни е около 1 час, а плазменият клирънс е приблизително 15,9 l/час. Средният бъбречен клирънс е 10,3 l/час. Величината на тази стойност, съчетана със значимото намаление на елиминирането на дорипенем, наблюдавана при едновременното прилагане на пробенецид, предполага, че дорипенем претърпява гломерулна филтрация, тубулна секреция и реабсорбция. При здрави млади възрастни, на които е прилагана еднократна доза от 500 mg Doribax, 71% и 15% от дозата се възстановява в урината съответно като непроменено активно вещество и метаболит с отворен пръстен. След прилагане на еднократна доза от 500 mg радиоактивно белязан дорипенем на здрави млади възрастни, по-малко от 1% от общата радиоактивност се възстановява във фецеса. Фармакокинетиката на дорипенем е линейна в дозовия интервал от 500 mg до 2 g при интравенозна инфузия за 1 час и от 500 mg до 1 g при интравенозна инфузия за 4 часа.

Бъбречно увреждане

След прилагане на еднократна доза от 500 mg Doribax, AUC на дорипенем се увеличава 1,6 пъти, 2,8 пъти и 5,1 пъти при индивиди съответно с леко ($\text{CrCl } 51-79 \text{ ml/min}$), умерено ($\text{CrCl } 31-50 \text{ ml/min}$) и тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl } \leq 30 \text{ ml/min}$), в сравнение със здрави индивиди на същата възраст, при които бъбречната функция е нормална ($\text{CrCl } > 80 \text{ ml/min}$). Очаква се AUC на микробиологично неактивния метаболит (дорипенем-M-1) с отворен пръстен да бъде значително увеличена при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави индивиди. Необходимо е коригиране на дозата при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Коригиране на дозата на Doribax се налага при пациенти на продължително бъбречно заместително лечение (вж. точка 4.2). В проучване с 12 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, получили еднократна доза от 500 mg дорипенем, като 1- часова интравенозна инфузия, системната експозиция на дорипенем и дорипенем-M-1 е увеличена в сравнение със здрави индивиди. Количествата дорипенем и дорипенем-M-1, отстранени по време на 12 часова продължителна вено-венозна хемофилтрация (CVVH) са съответно приблизително 28% и 10% от дозата, и по време на 12 часова продължителна вено-венозна хемодиалитрация (CVVHDF)

са съответно около 21% и 8% от дозата. Препоръките за дозиране при пациенти на продължително бъбречно заместително лечение са разработени за постигане на системна експозиция на дорипенем, подобна на тази при индивиди с нормална бъбречна функция, които получават дорипенем 500 mg като 1- часова инфузия, за подържане на концентрацията на дорипенем над минималната инхибираща концентрация от 1 mg/l за най-малко 35% от дозовия интервал и да се поддържа експозиция на дорипенем и дорипенем-М-1 метаболита, под тази наблюдавана при 1- часова инфузия на 1g дорипенем на всеки 8 часа при здрави индивиди. Тези препоръки за дозиране са извлечени чрез моделиране на данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, получаващи продължително бъбречно заместително лечение и е взето под внимание потенциалното повишаване на не-бъбречния клирънс на карбапенеми при пациенти с остра бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациентите с хронична бъбречна недостатъчност. Дорипенем-М-1 се елиминира бавно в групата пациенти и полуживота (и AUC) не е добре определен. Поради това не може да бъде изключено, че експозицията, получена при пациенти на продължително бъбречно заместително лечение ще бъде по-висока от очакваното и следователно по-висока от експозицията на метаболита, наблюдавана при 1- часова инфузия на 1g дорипенем на всеки 8 часа при здрави индивиди. *In vivo* последствията от повишената експозиция на метаболита не са известни като данни за фармакологична активност липсват, с изключение на антимикробиологична активност (вж. точка 4.4). Ако дозата дорипенем се увеличи над препоръчителната доза при продължително бъбречно заместително лечение, системната експозиция на дорипенем-М-1 метаболита също се увеличава. Клиничното значение на такова увеличение на експозицията е неизвестно.

Системната експозиция на дорипенем и дорипенем-М-1 е значително повишена при пациенти, с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа, в сравнение със здрави индивиди. При проучване, в което шест участници с терминална бъбречна недостатъчност, на хемодиализа, са получили еднократна доза от 500 mg чрез i.v. инфузия, количеството дорипенем и дорипенем-М-1, отстранено по време на 4-часова хемодиализна процедура, е било съответно приблизително 46% и 6% от дозата. Няма достатъчно информация, за да се направят препоръки за корекция на дозата при пациенти на периодична хемодиализа или на диализни методи, различни от продължително бъбречно заместително лечение (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на дорипенем при пациенти с чернодробно увреждане не е установена. Тъй като дорипенем не показва данни за претърпяване на чернодробен метаболизъм, не се очаква фармакокинетиката на дорипенем да се повлияе от чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на дорипенем е оценено при здрави индивиди от мъжки и женски пол в старческа възраст (66-84 години). AUC на дорипенем се увеличава с 49% при хора в старческа възраст в сравнение с по-млади възрастни. Тези промени се отдават главно на свързаните с възрастта промени в бъбречната функция. Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, освен в случаи на умерена до тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пол

Ефектът на пола върху фармакокинетиката на дорипенем е оценен при здрави хора от мъжки и женски пол. AUC на дорипенем е 13% по-голяма при жените в сравнение с мъжете. Не се препоръчва коригиране на дозата, въз основа на пола.

Раса

Ефектът на расата върху фармакокинетиката на дорипенем е изследван чрез популационен фармакокинетичен анализ. Не е наблюдавана значима разлика в средния клирънс на дорипенем сред расовите групи и следователно не се препоръчва коригиране на дозата според расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и генотоксичност. Поради дизайна на проучванията за токсичност при многократно прилагане обаче, и разликите във фармакокинетиката при животни и хора, продължителна експозиция при животни не е осигурена при тези проучвания.

Не е наблюдавана репродуктивна токсичност при проучвания, проведени при плъхове и зайци. Тези проучвания обаче, са с ограничена значимост, защото проучванията са проведени с еднократна дневна доза, която води до по-малко от една десета от продължителността на дневната експозиция на дорипенем при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.3.

6.3 Срок на годност

3 години

Съхранение на ресуспендирания разтвор: при ресуспендиране със стерилна вода за инжекции или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), суспензията Doribax може да се съхранява във флакона до един час под 30°C преди да се прехвърли и разреди в инфузионния сак.

След разреждане в инфузионния сак, инфузията Doribax, съхранявана при стайна температура или в хладилник, трябва да бъде завършена според времето в следната таблица:

Време, за което ресуспендирането, разреждането и вливането на Doribax инфузионен разтвор трябва да бъде завършено

Инфузионен разтвор	Разтвор, съхраняван на стайна температура	Разтвор, съхраняван в хладилник (2°C-8°C)
инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	12 часа	72 часа*
+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%)	4 часа	24 часа*

* Веднъж извадена от хладилника, инфузията трябва да бъде завършена за по-малко от времето на стабилност при стайна температура, при условие че общото време в хладилника, времето за достигане на стайна температура и инфузионното време не надвишават времето на стабилност в хладилника.

+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) не трябва да се използва при време на инфузия повече от 1 час.

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за времената и разтворите, показани в горната таблица.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение в периода на използване и условията за съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа

при температура 2°C-8°C, освен ако ресуспендирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след ресуспендиране на лекарствения продукт и инфузионния разтвор вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml прозрачен флакон от стъкло тип I.

Лекарственият продукт се доставя в картонени кутии, съдържащи 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Doribax се ресуспендира, след което допълнително се разрежда преди инфузия.

Приготвяне на доза от 500 mg инфузионен разтвор като се използва 500 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 500 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията като използвате спринцовка и игла и я прибавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне. Влейте целия този разтвор, за да приложите доза от 500 mg дорипенем.

Приготвяне на доза от 250 mg инфузионен разтвор като се използва 500 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 500 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията като използвате спринцовка и игла и я добавете към инфузионния сак, съдържащ 100 ml или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне. Отстранете 55 ml от този разтвор от инфузионния сак и го изхвърлете. Влейте целия оставаш разтвор, за да приложите доза от 250 mg доза дорипенем.

Doribax инфузионен разтвор варира от бистър, безцветен разтвор до разтвор, който е бистър и леко жълтеникав. Промените в цвета в този обхват не повлияват ефикасността на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen-Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за минимизиране на риска

Неприложимо

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doribax 250 mg прах за инфузионен разтвор
дорипенем

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа дорипенем монохидрат, еквивалентен на 250 mg дорипенем

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНОТО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ФЛАКОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doribax 250 mg прах за инфузия
дорипенем

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 250 mg дорипенем (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. приложение

**6. СПЕЦИАЛНОТО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА
ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doribax 500 mg прах за инфузионен разтвор
дорипенем

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа дорипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg дорипенем

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНОТО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ФЛАКОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doribax 500 mg прах за инфузионен разтвор
дорипенем

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 500 mg дорипенем (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

500 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. приложение

**6. СПЕЦИАЛНОТО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА
ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/467/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за потребителя

Doribax 250 mg прах за инфузионен разтвор дорипенем (doripenem)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Doribax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Doribax
3. Как да използвате Doribax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Doribax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Doribax и за какво се използва

Doribax съдържа активното вещество дорипенем. Това лекарство е антибиотик, който действа като убива различните видове бактерии (микроби), които причиняват инфекции в различни части на организма.

Doribax се използва за лечение на следните инфекции при възрастни:

- Пневмония (сериозна гръдна или белодробна инфекция), с която може да се заразите в болнични или други подобни условия. Тук се включва пневмонията, с която можете да се заразите, когато сте подложени на апаратно дишане.
- Усложнени инфекции в областта около стомаха (абдоминални инфекции).
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително бъбречни инфекции и случаи, при които има разпространение по кръвен път.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Doribax

Не използвайте Doribax

- Ако сте алергични към дорипенем.
- Ако сте алергични към други антибиотици като пеницилини, цефалоспорини или карбапенеми (използвани за лечение на различни инфекции), тъй като може също да сте алергични към Doribax.

Не използвайте това лекарство, ако което и да е от горните се отнася за вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Doribax.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Doribax и ако Вие имате:

- Проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да сметне за необходимо да намали дозата на Doribax

- Диария. Важно е да кажете на Вашия лекар, в случай че сте имали диария с кръв в изпражненията преди, по време на или след лечението с Doribax. Това е така поради възможността да имате заболяване, известно като колит (възпаление на червата). **Не вземайте каквито и да е други лекарства за лечение на диария, без първо да ги уточните с Вашия лекар.**
- Нарушения на централната нервна система като мозъчен инсулт или анамнеза за гърчове. Съобщават се случаи на гърчове по време на лечение с Doribax и антибиотици, които имат действие, сходно с това на Doribax. Докато антибиотиките, включително Doribax, убиват определени бактерии, други бактерии и гъбички могат да продължат да растат повече от нормалното. Това явление се нарича свръхрастеж. Вашият лекар ще проследява състоянието Ви за свръхрастеж и ще Ви лекува, ако е необходимо.

Doribax не трябва да се инхалира, тъй като може да предизвика възпаление на белия дроб (пневмонит).

Деца и юноши

Doribax не трябва да се прилага при деца и юноши (под 18-годишна възраст), тъй като няма достатъчно информация, за да е сигурно, че Doribax може да се употребява безопасно при деца и юноши.

Други лекарства и Doribax

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта или растителни лекарствени продукти. Съобщете на Вашия лекар, ако вземате:

- **валпроева киселина или натриев валпроат** (употребявани за лечение на епилепсия, биполярно разстройство, мигрена или шизофрения)
- **пробенцид** (употребяван за лечение на подагра или високи нива на пикочна киселина в кръвта).

Вашият лекар ще реши дали може да използвате Doribax в комбинация с тези лекарства.

Бременност и кърмене

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Doribax, ако:

- Сте бременна или мислите, че може да сте бременна. Вашият лекар ще реши, дали трябва да използвате Doribax
- Кърмите или възнамерявате да кърмите. Малки количества от това лекарство могат да преминат в кърмата и да засегнат новороденото. Ето защо Вашият лекар ще реши дали трябва да приемате Doribax докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Doribax да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Doribax

Какво количество Doribax се използва

Вашият лекар ще реши от колко Doribax имате нужда и за какъв период от време.

Възрастни (включително хора над 65 годишна възраст)

- Обичайната доза е 500 mg на всеки 8 часа. Всяка доза се прилага за период от един или четири часа.
- Курсът на лечение обикновено продължава от 5 до 14 дни.
- Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да намали дозата на Doribax до 250 mg, прилагана за един или четири часа на всеки осем или 12 часа.

Как се прилага Doribax

- Doribax ще бъде приготвен и ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия в продължение на един или четири часа в една от вените Ви (това понякога се нарича капково вливане).

Ако Ви е приложен повече от необходимата доза Doribax

Симптомите на предозиране може да включват обрив. Ако сте обезпокоен, че може да са Ви приложили повече от необходимото количество Doribax, незабавно говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Doribax

Ако сте обезпокоен, че може да са пропуснали да Ви приложат една доза Doribax, незабавно говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да получите лечение с Doribax за необходимия според Вашия лекар период от време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите която и да е от посочените нежелани реакции, тъй като е възможно да имате нужда от спешно медицинско лечение.

- Внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика, обрив, проблеми при преглъщане и дишане. Това може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия) и може да са животозастрашаващи.
- Сериозни кожни реакции, с широко разпространен обрив с лющене на кожата и мехури в устата, очите и гениталиите (токсична епидермална некролиза или синдром на Ствънс-Джонсън).
- Ако получите диария с кръв в изпражненията преди, по време на или след лечението с Doribax (колит, причинен от *Clostridium difficile*).

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Обрив, сърбеж или уртикария
- Диария
- Гадене (повдигане)
- Възпаление на венозната стена, на мястото, където интравенозната инфузия (или капково вливане) влиза във Вашата вена (флебит)
- Гъбични инфекции (млечница) във устата или вагината
- Повишаване на нивото на някои чернодробни ензими във Вашата кръв

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Понижаване на броя на тромбоцитите, което може да повиши при Вас риска от получаване на синини и кръвотечение
- Намаление на броя на белите кръвни клетки, което може да увеличи риска от развитие на инфекции
- Гърчове.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Doribax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Doribax след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона. Първите две цифри показват месеца. Следващите четири цифри показват годината. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Doribax

- Активното вещество е дорипенем. Всеки флакон съдържа дорипенем монохидрат, еквивалентен на 250 mg дорипенем.

Как изглежда Doribax и какво съдържа опаковката

Doribax е бял до леко жълтеникав, почти бял кристален прах в стъклен флакон. Doribax се доставя в опаковки от 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +3214 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

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

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 233 012 222

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 22 668 – 01 – 50

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +4 021 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1 40118 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Doribax се ресуспендира, след което допълнително се разрежда преди инфузия.

Приготвяне на доза от 250 mg инфузионен разтвор като се използва 250 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 250 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията, като използвате спринцовка и игла, и я прибавете към инфузионен сак, съдържащ 50 или 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне. Влейте целия този разтвор, за да приложите доза от 250 mg дорипенем.

Doribax инфузионен разтвор варира от бистър, безцветен разтвор до разтвор, който е бистър и леко жълтеникав. Промените в цвета в този обхват не повлияват ефикасността на продукта.

Съхранение на приготвения разтвор

След ресуспендиране със стерилна вода за инжекции или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), суспензията Doribax може да се съхранява във флакона до един час под 30°C преди да се прехвърли и разрези в инфузионния сак.

След разреждане в инфузионния сак, инфузията Doribax, съхранявана при стайна температура или в хладилник, трябва да бъде завършена според времето в следната таблица:

Време, за което ресуспендирането, разреждането и вливането на Doribax инфузионен разтвор трябва да бъде завършено

Инфузионен разтвор	Разтвор, съхраняван при стайна температура	Разтвор, съхраняван в хладилник (2°C-8°C)
инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	12 часа	72 часа*
+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%)	4 часа	24 часа*

* Веднъж извадена от хладилника, инфузията трябва да бъде завършена за по-малко от времето на стабилност при стайна температура, при условие че общото време в хладилника, времето за достигане на стайна температура и инфузионното време не надвишават времето на стабилност в хладилника.

+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) не трябва да се използва при време на инфузия повече от един час.

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за времената и разтворите, показани в горната таблица.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение в периода на използване и условията за съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако ресуспендирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Doribax 500 mg прах за инфузионен разтвор дорипенем (doripenem)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Doribax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Doribax
3. Как да използвате Doribax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Doribax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Doribax и за какво се използва

Doribax съдържа активното вещество дорипенем. Това лекарство е антибиотик, който действа като убива различните видове бактерии (микроби), които причиняват инфекции в различни части на организма.

Doribax се използва за лечение на следните инфекции при възрастни:

- Пневмония (сериозна гръдна или белодробна инфекция), с която може да се заразите в болнични или други подобни условия. Тук се включва пневмонията, с която можете да се заразите, когато сте подложени на апаратно дишане.
- Усложнени инфекции в областта около стомаха (абдоминални инфекции).
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително бъбречни инфекции и случаи, при които има разпространение по кръвен път.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Doribax

Не използвайте Doribax

- Ако сте алергични към дорипенем.
- Ако сте алергични към други антибиотици като пеницилини, цефалоспорини или карбапенеми (използвани за лечение на различни инфекции), тъй като може също да сте алергични към Doribax.

Не използвайте това лекарство, ако което и да е от горните се отнася за вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Doribax.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Doribax и ако Вие имате:

- Проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да сметне за необходимо да намали дозата на Doribax

- Диария. Важно е да кажете на Вашия лекар, в случай че сте имали диария с кръв в изпражненията преди, по време на или след лечението с Doribax. Това е така поради възможността да имате заболяване, известно като колит (възпаление на червата). **Не вземайте каквито и да е други лекарства за лечение на диария, без първо да ги уточните с Вашия лекар.**
- Нарушения на централната нервна система като мозъчен инсулт или анамнеза за гърчове. Съобщават се случаи на гърчове по време на лечение с Doribax и антибиотици, които имат действие, сходно с това на Doribax. Докато антибиотиците, включително Doribax, убиват определени бактерии, други бактерии и гъбички могат да продължат да растат повече от нормалното. Това явление се нарича свръхрастеж. Вашият лекар ще проследява състоянието Ви за свръхрастеж и ще Ви лекува, ако е необходимо.

Doribax не трябва да се инхалира, тъй като може да предизвика възпаление на белия дроб (пневмонит).

Деца и юноши

Doribax не трябва да се прилага при деца и юноши (под 18-годишна възраст), тъй като няма достатъчно информация, за да е сигурно, че Doribax може да се употребява безопасно при деца и юноши.

Други лекарства и Doribax

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта или растителни лекарствени продукти. Съобщете на Вашия лекар, ако вземате:

- **валпроева киселина или натриев валпроат** (употребявани за лечение на епилепсия, биполарно разстройство, мигрена или шизофрения)
- **пробенцид** (употребяван за лечение на подагра или високи нива на пикочна киселина в кръвта).

Вашият лекар ще реши дали може да използвате Doribax в комбинация с тези лекарства.

Бременност и кърмене

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Doribax, ако:

- Сте бременна или мислите, че може да сте бременна. Вашият лекар ще реши, дали трябва да използвате Doribax
- Кърмите или възнамерявате да кърмите. Малки количества от това лекарство могат да преминат в кърмата и да засегнат новороденото. Ето защо Вашият лекар ще реши дали трябва да приемате Doribax докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Doribax да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Doribax

Какво количество Doribax се използва

Вашият лекар ще реши от колко Doribax имате нужда и за какъв период от време.

Възрастни (включително хора над 65 годишна възраст)

- Обичайната доза е 500 mg на всеки 8 часа. Всяка доза се прилага за период от един или четири часа.
- Курсът на лечение обикновено продължава от 5 до 14 дни
- Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да намали дозата на Doribax до 250 mg, прилагана за един или четири часа на всеки осем или 12 часа.

Как се прилага Doribax

- Doribax ще бъде приготвен и ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия в продължение на един или четири часа в една от вените Ви (това понякога се нарича капково вливане).

Ако Ви е приложен повече от необходимата доза Doribax

Симптомите на предозиране може да включват обрив. Ако сте обезпокоен, че може да са Ви приложили повече от необходимото количество Doribax, незабавно говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Doribax

Ако сте обезпокоен, че може да са пропуснали да Ви приложат една доза Doribax, незабавно говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да получите лечение с Doribax за необходимия според Вашия лекар период от време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите която и да е от посочените нежелани реакции, тъй като е възможно да имате нужда от спешно медицинско лечение.

- Внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика, обрив, проблеми при преглъщане и дишане. Това може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия) и може да са животозастрашаващи.
- Сериозни кожни реакции, с широко разпространен обрив с лющене на кожата и мехури в устата, очите и гениталиите (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън).
- Ако получите диария с кръв в изпражненията преди, по време на или след лечението с Doribax (колит, причинен от *Clostridium difficile*).

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Обрив, сърбеж или уртикария
- Диария
- Гадене (повдигане)
- Възпаление на венозната стена, на мястото, където интравенозната инфузия (или капково вливане) влиза във Вашата вена (флебит)
- Гъбични инфекции (млечница) във устата или вагината
- Повишаване на нивото на някои чернодробни ензими във Вашата кръв

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Понижаване на броя на тромбоцитите, което може да повиши при Вас риска от получаване на синини и кръвотечение
- Намаление на броя на белите кръвни клетки, което може да увеличи риска от развитие на инфекции
- Гърчове.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Doribax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Doribax след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона. Първите две цифри показват месеца. Следващите четири цифри показват годината. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Doribax

- Активното вещество е дорипенем. Всеки флакон съдържа дорипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg дорипенем.

Как изглежда Doribax и какво съдържа опаковката

Doribax е бял до леко жълтеникав, почти бял кристален прах в стъклен флакон. Doribax се доставя в опаковки от 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +3214 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

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

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 233 012 222

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 filial
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 22 668 – 01 – 50

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +4 021 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1 40118 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб-сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Doribax се ресуспендира, след което допълнително се разрежда преди инфузия.

Приготвяне на доза от 500 mg инфузионен разтвор като се използва 500 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 500 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията, като използвате спринцовка и игла и я прибавете към инфузионния сак, съдържащ 100 ml или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне. Влейте целия този разтвор, за да приложите доза от 500 mg дорипенем.

Приготвяне на доза от 250 mg инфузионен разтвор като се използва 500 mg флакон

1. Прибавете 10 ml стерилна вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 500 mg флакон и го разклатете, за да се образува суспензия.
2. Визуално огледайте суспензията за чужди частици. Забележка: суспензията не е за директна инфузия.
3. Изтеглете суспензията като използвате спринцовка и игла и я прибавете към инфузионния сак, съдържащ 100 ml или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и ги смесете до пълно разтваряне.
4. Отстранете 55 ml от този разтвор от инфузионния сак и го изхвърлете. Влейте целия оставащ разтвор, за да приложите доза от 250 mg дорипенем.

Doribax инфузионен разтвор варира от бистър, безцветен разтвор до разтвор, който е бистър и леко жълтеникав. Промените в цвета в този обхват не повлияват ефикасността на продукта.

Съхранение на приготвения разтвор

След ресуспендиране със стерилна вода за инжекции или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), суспензията Doribax може да се съхранява във флакона до един час под 30°C преди да се прехвърли и разрези в инфузионния сак.

След разреждане в инфузионния сак, инфузията Doribax, съхранявана при стайна температура или в хладилник, трябва да бъде завършена според времето в следната таблица:

Време, за което ресуспендирането, разреждането и вливането на Doribax инфузионен разтвор трябва да бъде завършено

Инфузионен разтвор	Разтвор, съхраняван при стайна температура	Разтвор, съхраняван в хладилник (2°C-8°C)
инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	12 часа	72 часа*
+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%)	4 часа	24 часа*

* Веднъж извадена от хладилника, инфузията трябва да бъде завършена за по-малко от времето на стабилност при стайна температура, при условие че общото време в хладилника, времето за достигане на стайна температура и инфузионното време не надвишават времето на стабилност в хладилника.

+ инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) не трябва да се използва при време на инфузия повече от един час.

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за времената и разтворите, показани в горната таблица.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение в периода на използване и условията за съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако ресуспендирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба