

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doribax 250 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidrát injekciós üvegenként.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz (por infúzióhoz).

Fehér-enyhén sárgás törtfehér, kristályos por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Doribax az alábbi fertőzések kezelésére javasolt felnőtteknek (lásd 4.4 és 5.1 pont):

- nosocomialis pneumonia (beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát);
- komplikált intraabdominalis fertőzések;
- komplikált húgyúti fertőzések.

Az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A fertőzések szerinti ajánlott adagolást és alkalmazást a következő táblázat mutatja:

Fertőzés	Adagolás	Gyakoriság	Infundálás időtartama
Nosocomialis pneumonia, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát	500 mg vagy 1 g*	8 óránként	1 vagy 4 óra**
Komplikált intraabdominalis fertőzés	500 mg	8 óránként	1 óra
Komplikált húgyúti fertőzés, beleértve a pyelonephritist is	500 mg	8 óránként	1 óra

* megfontolható a nyolcóránként 1 g 4 órás infúzióként fokozott renális clearance-ű (különösen akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) ≥ 150 ml/perc) betegek esetén és/vagy nem-fermentáló, Gram-negatív (pl. *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp.) kórokozók által történt fertőzések esetén.

Ez az adagolási rend farmakokinetikai/farmakodinámiás adatokon alapul (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

** Főként farmakokinetikai/farmakodinámiás megfontolások alapján kevésbé érzékeny kórokozók által okozott fertőzés esetén megfelelőbb lehet a 4 órás infundálás (lásd 5.1 pont). Ezt az adagolási sémát kifejezetten súlyos fertőzések esetén is meg kell fontolni.

A kezelés időtartama

A doripenem-kezelés szokásos időtartama 5-14 nap között mozog; ezt a fertőzés súlyosságától, helyétől, a fertőző kórokozótól és a beteg kezelésre adott klinikai válaszával függően kell meghatározni. A doripenem-kezelés szokásos időtartama a nosocomialis pneumóniában szenvedő betegeknél, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát 10-től 14 nap, és gyakran ennek a tartománynak a felső értéke nem-fermentáló, Gram-negatív kórokozók (pl. *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp.) fertőzött betegeknél (lásd 5.1 pont).

A doripenemet klinikai vizsgálatokban legfeljebb 14 napig adták; hosszabb időtartamú kezelés biztonságosságát még nem állapították meg. A kezdeti iv. doripenem-kezelés után lehetőség van a kezelés befejezéséig tartó, megfelelő orális terápiára történő átállításra, ha a klinikai javulás igazolt.

Időskorú betegek (65 éves vagy idősebb)

Idős betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása, kivéve közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén (lásd alább: *Vesekárosodás* és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adagolás módosítása nem szükséges enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél [azaz akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) > 50 -≤ 80 ml/perc].

Közepes fokú vesekárosodásban (CrCl ≥ 30 - ≤ 50 ml/perc) szenvedő betegeknél a doripenem adagolása 250 mg legyen 8 óránként (lásd 6.6 pont). Súlyos vesekárosodásban (CrCl <30 ml/perc) szenvedő betegeknél a doripenem adagolása 250 mg legyen 12 óránként (lásd 6.6 pont). Az adagot hasonlóan módosítani kell az 1 g-ot nyolcóránként 4 óráig tartó infúzióként rendelt betegeknél (közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél: 500 mg 8 óránként; súlyos vesekárosodásban szenvedőknél: 500 mg 12 óránként).

A rendelkezésre álló korlátozott számú klinikai adat, valamint a doripenem és bomlásterméke (doripenem-M-1) várható megnövekedett expozíciója miatt a Doribaxot óvatosan kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Adagolás dializált betegeknél

A Doribax adagolását és az alkalmazás módját folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a következő táblázat mutatja:

CRRT kezelés típusa	Glomeruláris filtrációs ráta	Adagolás	Gyakoriság	Infundálás időtartama ^{a,b}	Minimális gátlókoncentráció (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/perc	250 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/perc	250 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/perc	500 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l

CRRT (continuous renal replacement therapy): folyamatos vesepótló kezelés; CVVH (continuous venovenous haemofiltration): folyamatos veno-venózus hemofiltráció; CVVHDF (continuous venovenous haemodiafiltration): folyamatos veno-venózus hemodiafiltráció; MIC (minimum inhibitory concentration): minimális gátlókoncentráció

^a Az akut veseelégtelenségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél 4 órás infundálás szükséges, figyelembe véve a karbapenemnek nem renális clearance-nek lehetséges emelkedését akut veseelégtelenségben.

^b A krónikus veseelégtelenségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegek kezelhetők az 1 illetve 4 órás infundálás bármelyikével. Főként farmakokinetikai/farmakodinámiai megfontolások alapján megfelelőbb lehet a 4 órás infundálás annak érdekében, hogy az adagolási intervallumon belül maximalizálható legyen a doripenemnek a fertőző ágens minimális gátlókoncentrációját (%T> MIC) meghaladó plazmakoncentrációjának időaránya (lásd 5.1 pont).

A doripenem és doripenem-M-1 metabolit feltételezett akkumulációja miatt nem állapították meg adagolási ajánlásokat a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél az olyan kórokozók okozta fertőzések esetén, amelyek MIC > 1 mg/ml (lásd 4.4 és 5.2 pont). A folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a rendelkezésre álló korlátozott számú klinikai adat, valamint a doripenem-M-1 metabolit várható megnövekedett expozíciója miatt a biztonságosság szoros monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).

Más módon dializált betegek adagmódosításának ajánlásához nem áll rendelkezésre elégséges információ (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Adagolásmódosítás nem szükséges.

Gyermekpopuláció

A Doribax biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Doribax szuszpenziót el kell készíteni, és tovább hígítani (lásd 6.6 pont) az 1 vagy 4 óráig tartó intravénás infundálás előtt.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal szembeni túlérzékenység,
bármely más, karbapenem típusú antibakteriális szerrel szembeni túlérzékenység,
súlyos túlérzékenység (pl. anafilaxiás reakció, súlyos bőrreakció) bármilyen más, béta-laktám típusú antibakteriális szerrel (pl. penicillinek vagy cefalosporinok) szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Egy adott beteg doripenem-kezelésének kiválasztásakor figyelembe kell venni a karbapenem antibakteriális hatóanyag használatának alkalmasságát, mely olyan tényezőkön alapul mint a fertőzés súlyossága, más, megfelelő antibakteriális hatóanyaggal szembeni rezisztencia prevalenciája és a karbapenem-rezisztens baktériumok szelekciójának kockázata.

Az antibakteriális hatóanyag és az adag kiválasztásakor óvatosság szükséges, késői megjelenésű, gépi lélegeztetéshez társult pneumóniában (> 5 nap kórházi ápolás) és más olyan nosocomialis pneumóniában szenvedő betegek kezelésekor, ahol csökkent érzékenységű kórokozó gyanított vagy igazolt, mint a *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp. (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az engedélyezett terápiás javallatokban a gyanított vagy bizonyított *Pseudomonas aeruginosa* fertőzések esetén egyidejű aminoglikozid használata lehet indokolt (lásd 4.1 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Súlyos, és esetenként végzetes, túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciók fordultak elő béta-laktám antibiotikumot kapó betegeknél. A Doribax-kezelés megkezdése előtt a beteget alaposan ki kell kérdezni, hogy a kórtörténetben előfordultak-e túlérzékenységi reakciók más, ezen gyógyszerosztályba tartozó hatóanyagokkal vagy béta-laktám antibiotikumokkal szemben. A Doribaxot óvatosan kell alkalmazni, ha a beteg kórtörténetében ilyen szerepel. Ha doripenemmel szemben túlérzékenységi reakció jelentkezik, a gyógyszer adását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő intézkedéseket kell tenni. Súlyos, akut túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciók azonnali sürgősségi ellátást igényelnek.

Görcsrohamok

Karbapenem szerekkel történő kezelés során, beleértve a doripenemet is, görcsrohamokról számoltak be (lásd 4.8 pont). A doripenemmel végzett klinikai vizsgálatok során lezajlott görcsrohamok leggyakrabban azoknál következtek be, akiknél már fennálltak központi idegrendszeri rendellenességek (pl. stroke vagy görcsrohamok a kórtörténetben), érintett volt a vesefunkció és a dózis meghaladta az 500 mg-ot.

Pseudomembranosus colitis

Clostridium difficile okozta pseudomembranosus colitist Doribax esetén is jelentettek, és ennek súlyossága az enyhétől az életet veszélyeztetőig terjedhet. Ezért olyan betegnél, akinél a Doribax adagolása alatt vagy után hasmenés jelentkezik, fontos erre a diagnózisra gondolni (lásd 4.8 pont).

Nem érzékeny baktériumok túlszaporodása

Más antibiotikumokhoz hasonlóan a doripenem alkalmazása csökkent érzékenységű törzsek megjelenésével és szelekciójával társult. A betegeket a terápia során gondosan ellenőrizni kell. Ha felülfertőződés jelentkezik, megfelelő intézkedéseket kell tenni. A Doribax hosszan tartó alkalmazását kerülni kell.

Gyógyszerkölcsonhatás valproinsavval

Doripenem és valproinsav/nátrium-valproát egyidejű adása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Pneumonitis inhalációs alkalmazáskor

Amikor vizsgálati célból a Doribaxot inhalációs formában alkalmazták, pneumonitis jelentkezett. A doripenem ezért ilyen módon nem alkalmazható.

Folyamatos vesepótló kezelés

A folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a doripenem-M-1 expozíció olyan szintre emelkedhet, ahol *in vivo* biztonságossági adat jelenleg nem áll rendelkezésre. A metabolitnak nincs terápiás célú farmakológiai hatása, azonban az egyéb lehetséges farmakológiai hatásai ismeretlenek. Következésképpen a biztonságosság szoros monitorozása ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során kezelt betegpopuláció leírása

Nosocomialis pneumóniában szenvedő betegek (N = 979) körében végzett két klinikai vizsgálatban a klinikailag értékelhető, Doribaxszal kezelt betegek 60%-ának volt gépi lélegeztetéshez társult pneumóniája (ventilator-associated pneumonia - VAP). Ebből 50%-nak volt késői megjelenésű VAP-ja (definíció szerint a mechanikus lélegeztetés után 5 nappal alakult ki), 54%-ánál volt az APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II. pontszám > 15, és 32% kapott egyidejűleg aminoglikozidokat (76% több mint 3 napon át).

Komplikált intraabdominalis fertőzésben szenvedő betegek (N = 962) körében végzett két klinikai vizsgálatban a Doribaxszal kezelt, mikrobiológiailag értékelhető betegeknél a fertőzés leggyakoribb anatómiai lokalizációja az *appendix* volt (62%). Közülük 51%-nak volt diffúz peritonitise a vizsgálat megkezdésekor. A fertőzés további forrásai közt szerepelt a vastagbél-perforáció (20%), komplikált epehólyag-gyulladás (5%) és egyéb helyeken jelentkező fertőzések (14%). A betegek 11%-ánál volt az APACHE II. pontszám > 10, 9,5%-nak volt posztoperatív fertőzése, 27%-nak volt egy vagy több hasi tályogja, és 4%-nak volt egyidejűleg bacteriaemiája a kiindulási állapotban.

Komplikált húgyúti fertőzésben szenvedő betegek (N = 1179) körében végzett két klinikai vizsgálatban a Doribaxszal kezelt, mikrobiológiailag értékelhető betegek 52%-ának komplikált alsó húgyúti fertőzése és 48%-ának pyelonephritise volt, melyek közül 16% volt komplikált. Összesítve a betegek 54%-ánál volt tartósan fenálló komplikáció, 9%-ánál volt egyidejű bacteriaemia és 23%-ánál fordult elő levofloxacin-rezisztens húgyúti kórokozó okozta fertőzés kiinduláskor.

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre immunosuppresszív kezelésben részesülő, súlyos immunhiányos betegekkel és súlyos neutropeniás betegekkel kapcsolatban, mivel ezt a populációt a III. fázisú vizsgálatokból kizárták.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A doripenemet a citokróom P450 (CYP450) kis mértékben vagy nem metabolizálja. *In vitro* vizsgálatok alapján nem várható, hogy a doripenem gátolni vagy serkenteni fogja a CYP450 aktivitását. CYP450 által mediált gyógyszerinterakció ezért nem valószínű (lásd 5.2 pont).

Kimutatták, hogy doripenem és valproinsav együttládása jelentősen, a terápiás tartomány alá, csökkenti a valproinsav szérumszintjét. Az alacsonyabb valproinsavszint elégtelen görcsroham-kontrollhoz vezethet. Egy interakciós vizsgálatban a valproinsav szérumkoncentrációja kifejezetten csökkent (az AUC 63%-kal csökkent) doripenem és valproinsav egyidejű adása után. Az interakció hamar jelentkezett. Mivel a betegek csak négy adag doripenemet kaptak, ezért hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazáskor a valproinsav szintjének további csökkenése nem zárható ki. Valproinsavszint-csökkenést más karbapenemekkel való együttládáskor is jelentettek, eredményeképpen a valproinsav szintje kb. 2 nap alatt 60-100%-kal csökkent. Emiatt alternatív antibakteriális vagy kiegészítő antiepileptikus terápiák mérlegelendők.

A probenecid a renális tubuláris szekréció során kompetitív kölcsönhatásba lép a doripenemmel, és csökkenti a doripenem kiválasztását a vesében. Egy interakciós vizsgálatban a doripenem átlagos AUC-értéke 75%-kal nőtt probenecid egyidejű adását követően. A Doribax egyidejű adása

probeneciddal emiatt nem javasolt. Más, renális tubuláris szekréció révén eliminálódó gyógyszerekkel való interakciót nem lehet kizárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A doripenem terhességre gyakorolt hatásáról korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy a szülés utáni fejlődés megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Doribaxot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, illetve csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doripenem kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányon végzett vizsgálat kimutatta, hogy a doripenem és metabolitja átjut az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről vagy a Doribax-kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről kapcsolatos döntéskor mérlegelni kell a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Doribax-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a doripenem-kezelés férfi és női termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól. A doripenem intravénás injekciónak nem volt nemkívánatos hatása a kezelt hím és nőtény patkányok általános termékenységére vagy az utódok születés utáni fejlődésére és reprodukciós teljesítményére akár 1 g/kg/nap nagyságú adagok esetén (az AUC alapján legalább azonos a 8 óránként adott 500 mg dózis esetén mért humán expozícióval).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doribax gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mellékhatásjelentések alapján nem várható, hogy a Doribax befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Gyógyszerbiztonságosság szempontjából értékelt, 3142 felnőtt beteggel végzett (közülük 1817 kapott Doribaxot) II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban 8 óránként adott 500 mg Doribaxnak tulajdonítható mellékhatás 32%-os gyakorisággal fordult elő. Nemkívánatos hatás miatt a betegek összesen 0,1%-ánál függesztették fel a Doribax-kezelést. A Doribax felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos hatások között szerepeltek: hányinger (0,1%), hasmenés (0,1%), viszketés (0,1%), a külső nemi szervek gombás fertőzése (0,1%), emelkedett májenzimszint (0,2%) és kiütés (0,2%). A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (10%), a hasmenés (9%) és a hányinger (8%) volt.

A fázis I, II és III klinikai vizsgálatokban nyolcóránként 1 g Doribax-ot 4 órás infúzióként kapó, megközelítőleg 500 beteg biztonságossági profilja megegyezett a nyolcóránként 500 mg-ot kapó betegek biztonságossági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Doribax klinikai vizsgálataiban és a forgalomba hozatal során azonosított gyógyszer-mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A Doribaxszal végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt gyógyszer-mellékhatások	
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	gyakori: orális candidiasis, a külső nemi szervek gombás fertőzése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori: thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori: túlérzékenységi reakciók (lásd 4.4 pont) nem ismert: anaphylaxia (lásd 4.4 pont)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori: fejfájás nem gyakori: görcsrohamok (lásd 4.4 pont)
Érbetegségek és tünetek	gyakori: phlebitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori: hányinger, hasmenés nem gyakori: <i>C. difficile</i> colitis (lásd 4.4 pont)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori: emelkedett májenzimszint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori: viszketés, kiütés nem ismert: toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma

4.9 Túladagolás

Egy I. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges alanyok 8 óránként 2 g doripenemet kaptak infúzióban 1 óra alatt, 10-14 napon keresztül, a bőrkiütés előfordulása nagyon gyakori volt (8-ból 5 alanynál alakult ki). A bőrkiütés a doripenem-adagolás abbahagyását követően 10 napon belül múlt el.

Túladagolás esetén a Doribax-kezelést meg kell szakítani, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni, amíg a renális elimináció lezajlik. A Doribax folyamatos veseptlő kezeléssel vagy hemodialízissel eltávolítható (lásd 5.2 pont). Azonban nincs információ a fenti kezeléseket egyikével kapcsolatban sem a túladagolás kezelésére történő alkalmazásáról.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antibakteriális szerek szisztémás alkalmazásra, karbapenemek, ATC kód: J01DH04

Hatásmechanizmus

A doripenem egy szintetikus, karbapenem típusú antibakteriális szer.

A doripenem bactericid hatását a bakteriális sejtfal-szintézis gátlása révén fejt ki. A doripenem inaktíval több esszenciális penicillin-kötő fehérjét (penicillin-binding protein - PBP), mely a sejtfal szintézisének gátlását és következményesen a sejt halálát eredményezi.

In vitro a doripenem és egyéb antibakteriális szerek kis mértékű gátló hatást mutattak egymással szemben. Additív hatást vagy gyenge szinergizmust figyeltek meg amikacinnál és levofloxacinnál *Pseudomonas aeruginosa*-val szemben, valamint daptomicinnél, linezolidnál, levofloxacinnál és vankomicinnél Gram-pozitív baktériumokkal szemben.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Kimutatták, hogy más béta-laktám antimikrobás szerekhez hasonlóan az az idő korrelál legjobban a preklinikai farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) vizsgálatokban megfigyelt hatásossággal, amíg a doripenem plazmakoncentrációja meghaladja a fertőző ágens minimális gátlókoncentrációját (MIC)(%T> MIC). Befejezett III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó kórokozó-érzékenységi

vizsgálatok eredményeit és populációs farmakokinetikai adatokat felhasználó Monte Carlo szimulációk azt jelezték, hogy a cél MIC-nél 35%-kal nagyobb T-értéket a nosocomialis pneumoniában, komplikált húgyúti fertőzésben és komplikált intraabdominális fertőzésben szenvedő betegek több mint 90%-ánál elérték, bármilyen vesefunkciós értékek esetén.

A doripenem infundálási idejének meghosszabbítása 4 órára egy adott dózis esetén maximalizálja a % T > MIC-értéket, és alapul szolgál a 4 órás infundálás lehetőségéhez nosocomialis pneumoniában, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumoniában szenvedő betegeket. Súlyos betegségben szenvedő betegeknek, vagy akiknek immunválasza károsodott, a 4 órás infundálási idő megfelelőbb lehet olyan esetben, ha a doripenem MIC-értéke az ismert vagy feltételezett kórokozó(k)ra igazoltan vagy várhatóan $\geq 0,5$ mg/l, annak érdekében, hogy a betegek legalább 95%-ában az 50% T > MIC célérték elérhető legyen (lásd 4.2 pont). A Monte Carlo szimulációk alátámasztották az 500 mg Doribax 8 óránkénti 4 órás infúzió alkalmazását olyan normál vesefunkciójú egyéneknek, akiknél a cél-kórokozókra a doripenem MIC-érték ≤ 4 mg/l.

Rezisztencia-mechanizmusok

A doripenemet befolyásoló bakteriális rezisztencia-mechanizmusok között szerepel a hatóanyag inaktiválása karbapenem-hidrolizáló enzimekkel, mutáns vagy szerzett PBP-k, csökkent külső membrán-permeabilitás és aktív efflux. A doripenem a legtöbb béta-laktamáz általi hidrolízissal szemben ellenálló, beleértve a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által termelt penicillinázt és cefalosporinázt, kivéve a viszonylag ritka karbapenem-hidrolizáló béta-laktamázokat. Más karbapenemekkel szemben rezisztens fajok általában doripenemmel szemben is egyidejű rezisztenciát mutatnak. A meticillin-rezisztens Staphylococcusokat mindig rezisztensnek kell tekinteni doripenemmel szemben. Más antimikrobás szerekhez hasonlóan, beleértve a karbapenemeket is, a doripenem esetében is kimutatták, hogy a rezisztens baktériumtörzsek kiszelektálódnak.

Határértékek

Az Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által megállapított minimális gátló koncentráció (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) határértékek a következők:

Nem <i>species</i> -függő	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Staphylococcus</i> -ok	a meticillin határértékből következően
<i>Enterobacteriaceae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp., kivéve a <i>S. Pneumoniae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>Enterococcus</i> -ok	„nem megfelelő célpont”
<i>Haemophilus</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	EB (elégtelen bizonyíték)
Anaerobok	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l

Érzékenység

A szerzett rezisztencia prevalenciája földrajzilag és időben változó lehet egyes fajok esetén, így a helyi rezisztencia-adatok ismerete kívánatos, főleg súlyos fertőzések kezelésekor. Szükség szerint szaktanácsot kell kérni, ha a rezisztencia helyi prevalenciája olyan, hogy a szer alkalmazhatósága legalábbis néhány fertőzéstípusnál kérdéses.

Karbapenem-rezisztens organizmusok okozta fertőzések lokalizált gócait jelentették az Európai Unióban. Az alábbi információ csak megközelítő iránymutatást ad ahhoz, hogy a kórokozó valószínűleg érzékeny lesz-e doripenemre vagy sem.

Általában érzékeny fajok:

Gram-pozitív aerobok

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (csak meticillin-érzékeny törzsek)*[^]

Staphylococcus spp. (csak meticillin-érzékeny törzsek)^
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Gram-negatív aerobok

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.

Anaerobok

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

Fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia problémát jelenthet:

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

Öröklött rezisztens kórokozók:

Gram-pozitív aerobok

Enterococcus faecium

Gram-negatív aerobok

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* fajok, melyekkel szemben az aktivitást klinikai vizsgálatokban igazolták

^S fajok, melyek természetes, közepes érzékenységet mutatnak

+ fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia > 50% egy vagy több tagállamban

^ Az összes meticillin-rezisztens *Staphylococcus*-t rezisztensnek kell tekinteni doripenemre.

Klinikai vizsgálatokból származó adatok

Gépi lélegeztetéshez társult pneumonia

233, késői megjelenésű, gépi lélegeztetéshez társuló pneumoniában szenvedő beteg vizsgálata nem igazolta a doripenem 7-napos vizsgálati kezelés (8 óránként adott 1 g doripenem 4 órás infúzióként) non-inferioritását az imipenem/cilastatin (8 óránként adott 1 g 1 órás infúzióként) 10-napos kezeléssel szemben. Továbbá, a betegek engedélyezetten kaphattak meghatározott adjuváns kezeléseket. Egy független adatértékelő bizottság ajánlása alapján a vizsgálatot idő előtt befejezték. A klinikai gyógyulási arány a kezelés végén történő vizitkor, a 10. napon számszerűen alacsonyabb volt a doripenem karon elsődlegesen mikrobiológiai okból kezelésbe bevont egyének (microbiological intent-to-treat, MITT) (45,6% versus 56,8%; 95%-os CI: -26,3%; 3,8%) és az együttes elsődlegesen (co-primary) mikrobiológiailag értékelhetők (microbiologically evaluable, ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95%-os CI -34,7%; 0,8%) elemzési csoportjaiban. Az összhálozás 28-napos összesített aránya számszerűen magasabb volt doripenemmel kezelt alanyoknál az MITT értékelési csoportban (21,5% versus 14,8%; 95%-os CI: -5,0%; 18,5%). A doripenem illetve az imipenem/cilastatin kezelésekkel elérhető klinikai gyógyulási arány különbsége nagyobb volt a > 15 APACHE pontszámú betegeknél (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) és a *Pseudomonas aeruginosa*-val fertőzött betegeknél 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A doripenem átlagos C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ -értéke egészséges önkéntesekben a vizsgálatok összességét tekintve, 500 mg 1 órán át tartó adagolása után, sorrendben kb. 23 $\mu\text{g/ml}$ és 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. A doripenem átlagos C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ -értéke egészséges önkéntesekben a vizsgálatok összességét tekintve, 500 mg és 1 g 4 órán át tartó adagolása után sorrendben kb. 8 $\mu\text{g/ml}$ és 17 $\mu\text{g/ml}$, illetve 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ és 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 500 mg vagy 1 g 8 óránként, 7-10 napig ismételt intravénás infundálása után sem akkumulálódik a doripenem normál vesefunkciójú alanyokban.

A doripenem egyszeri adagjának farmakokinetikája 4 órás infundálást követően cysticus fibrosisban szenvedő és cysticus fibrosisban nem szenvedő felnőtt betegeken megegyezik. A doripenem biztonságos alkalmazását és hatásosságát megerősítő, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat nem végeztek cysticus fibrosisban szenvedő betegeken.

Eloszlás

A doripenem plazmafehérjéhez való átlagos kötődése kb. 8,1% volt, és független a plazmakoncentrációtól. Egyensúlyi állapotban a megoszlási térfogat kb. 16,8 l, ami hasonló az extracelluláris folyadék volumenéhez emberben. A doripenem jól penetrál a különböző testnedvekbe és szövetbe, pl. a méhszövetbe, a retroperitoneális folyadékba, a prosztata-szövetbe, az epehólyag-szövetbe és a vizeletbe.

Biotranszformáció

A doripenem metabolizmusa egy mikrobiológiailag hatástalan, nyitott gyűrűs metabolittá főként a dehidropeptidáz-I révén megy végbe. A doripenem kis mértékben vagy egyáltalán nem metabolizálódik a citokróm P450 (CYP450) által. *In vitro* vizsgálatok megállapították, hogy a doripenem se nem gátolja, se nem serkenti a CYP izoenzimek (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4) aktivitását.

Elimináció

A doripenem elsősorban változatlan formában ürül a vesén keresztül. A doripenem átlagos, terminális plazmafelezési ideje egészséges, fiatal felnőttekben kb. 1 óra és a plazma clearance kb. 15,9 l/óra. Az átlagos vese-clearance 10,3 l/óra. Az érték nagyságrendje az egyidejű probenecid adagoláskor megfigyelt jelentős doripenem-elimináció csökkenéssel együtt arra utal, hogy a doripenem átmejj glomeruláris filtráción, tubuláris szekréción és reabszorpción. A változatlan hatóanyagoknak és a nyílt gyűrűs metabolitnak sorrendben 71, ill. 15%-át nyerték vissza a vizeletből 500 mg Doribax egyszeri adagja után, egészséges fiatal felnőttekben. A teljes radioaktivitás kevesebb, mint 1%-át nyerték vissza a székletből 500 mg radioaktívan jelzett doripenem egészséges, fiatal felnőtteknek adott egyszeri adagja után. A doripenem farmakokinetikája az 500 mg-2 g dózistartományon belül lineáris, ha intravénásan infundálják 1 órán keresztül, továbbá az 500 mg-1 g dózistartományon belül, ha 4 órán keresztül infundálják intravénásan.

Vesekárosodás

500 mg-os egyszeri Doribax-adag után a doripenem AUC-értéke sorrendben 1,6-szeresére, 2,8-szeresére, ill. 5,1-szeresére növekedett enyhe (CrCl 51-79 ml/perc), közepes fokú (CrCl 31-50 ml/perc) és súlyos (CrCl \leq 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, hasonló korú, normál vesefunkciójú (CrCl > 80 ml/perc) egyénnel összehasonlítva. A mikrobiológiailag hatástalan, nyílt gyűrűs metabolit (doripenem-M-1) AUC-értéke várhatóan jelentősen megemelkedik súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknél, összehasonlítva egészséges egyénnel. Közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása szükséges (lásd 4.2 pont).

A Doribax adagjának módosítása szükséges folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont). Egészséges önkéntesekhez képest a doripenem és doripenem-M-1 emelkedett szisztémás expozícióját találták abban a klinikai vizsgálatban, amelyben 12, végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteg a doripenem egyszeri, 500 mg-os adagját 1 órás infúzióként kapta. A 12 órás folyamatos veno-venózus hemofiltráció alkalmazásával eltávolított doripenem és doripenem-M-1 mennyisége sorrendben az adag 21%-a, illetve 10%-a, míg a 12 órás folyamatos veno-venózus hemodiafiltrációval sorrendben 21%-a és 8%-a. Az ajánlott adagolást a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél úgy alakították ki, hogy a doripenem szisztémás expozíciója a doripenem 500 mg-ot 1 órás infúzióként kapó, normál veseműködésű betegeken mérthez hasonló legyen, a doripenem koncentrációkat az 1 mg/ml minimális gátlókoncentráció felett tartásuk legalább az adagolási intervallum 35%-ában, valamint a doripenem és doripenem-M-1 metabolit expozíció alacsonyabb legyen, mint amit egészséges önkénteseknél mértek a 8 óránként adott 1 g doripenem 1 órás infúzióban történő adagolásakor. Ezeket az adagolási ajánlásokat a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeket modellező adatokból származtatták, figyelembe véve a karbapenemek akut veseelégtelenségben emelkedett nem renális clearance-ét a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekéhez viszonyítva. A betegcsoportban a doripenem-M-1 lassan eliminálódott, a felezési idő (és az AUC) nem került megfelelően megállapításra. Következésképpen nem lehet kizárni, hogy a tényleges expozíció magasabb a kalkulálnál, mint amit egészséges önkénteseknél mértek a 8 óránként adott 1 g doripenem 1 órás infúzióban történő adagolásakor. Az emelkedett metabolit expozíció *in vivo* következményei nem ismertek, mivel az antimikrobás hatást kivéve, a farmakológiai aktivitás adatai hiányoznak (lásd 4.4 pont). A doripenem adagjának ajánlott adag fölé emelésekor a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a doripenem-M-1 metabolit szisztémás expozíciója is tovább emelkedik. Ennek az emelkedésnek a klinikai relevanciája nem ismert.

A doripenem és a doripenem-M-1 szisztémás expozíciója lényegesen megemelkedik végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízis kezelést kapó betegeknél, egészséges egyénnel összehasonlítva. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízis-kezelésben részesülő 6 betegen végzett vizsgálat során, ahol a betegek iv. infúzióban egyszeri 500 mg-os doripenem adagot kaptak, a négy órás hemodialízis-kezelés során a kivont doripenem és doripenem-M-1 mennyisége megközelítőleg 46% illetve 6% volt. Nem áll rendelkezésre elegendő információ intermittáló hemodialízissel vagy a folyamatos vesepótló kezeléstől eltérő módon dializált betegeknél szóló adagolási ajánlások kialakításához (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodott betegeknél a doripenem farmakokinetikáját még nem állapították meg. Mivel úgy tűnik, hogy a doripenem nem megy keresztül májmetabolizmuson, a doripenem farmakokinetikáját a májkárosodás valószínűleg nem befolyásolja.

Idősek

Az életkornak a doripenem farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges, idős férfiaknál és nőknél (66-84 évesek) értékelték. A doripenem AUC 49%-kal emelkedett idős felnőttekben, fiatal felnőttekhez képest. Ezeket a változásokat főleg a vesefunkció korfüggő változásainak tulajdonították. Idős betegeknél az adag módosítása nem szükséges, kivéve a közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenség eseteit (lásd 4.2 pont).

Nem

A nemnek a doripenem farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges férfiaknál és nőknél értékelték. A doripenem AUC 13%-kal volt magasabb nőknél, mint férfiaknál. Nincs javaslat a nem alapján való adagmódosításra.

Rassz

A rassznak a doripenem farmakokinetikára gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai elemzéssel vizsgálták. A rasszcsoportok között nem figyeltek meg jelentős különbséget az átlagos doripenem clearance-ben, ezért nincs javaslat az adag módosítására a rassz alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható. Mindazonáltal az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok elrendezése, valamint az állatok és az ember farmakokinetikája közötti különbségek miatt ezekben a vizsgálatokban a folyamatos expozíció állatok esetében nem volt biztosított.

Patkányon és nyúlön végzett vizsgálatok során reprodukív toxicitást nem észleltek. Ezeknek a vizsgálatoknak azonban csekély a jelentőségük, mivel a vizsgálatokat napi egyszeri adaggal végezték, ami az állatokban kevesebb mint a napi doripenem expozíciós időtartam egytizede volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nincsen.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.3 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az elkészített oldatok tárolása: steril, injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő elkészítést követően a Doribax szuszpenziót az injekciós üvegben legfeljebb 1 óráig lehet tárolni 30°C alatt az infúziós zsákba való áttöltés és hígítás előtt.

Az infúziós zsákban a hígítást követően szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolt Doribax infúzió adását be kell fejezni a következő táblázatban megadott időtartamon belül:

Időtartam, ami alatt a Doribax oldatos infúzió elkészítésének, hígításának és infundálásának be kell fejeződnie

Infúziós oldat	Oldat szobahőmérsékleten tárolva	Oldat hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolva
9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	12 óra	72 óra*
⁺ 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció	4 óra	24 óra*

* A hűtőszekrényből való kivételt követően az infundálást a szobahőmérsékletre vonatkozó stabilitási időn belül be kell fejezni, feltéve, hogy a teljes hűtési idő, a szobahőmérsékletre történő felmelegedéshez szükséges idő és az infundálás ideje nem haladja meg a hűtésre vonatkozó stabilitási időt.

⁺ Az 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót 1 óránál hosszabb infundálásra nem szabad felhasználni!

A feloldást követően a kémiai és fizikai stabilitás a fenti táblázatban megjelölt időtartamokra és oldatokra vonatkozóan igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2°C-8°C-on, kivéve, ha az elkészítés/hígítás ellenőrzött és validáltan aseptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer és az infúziós oldat elkészítése utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, 20 ml-es, I-es típusú injekciós üveg.

A gyógyszer 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Infundálás előtt a Doribaxot fel kell oldani, majd tovább hígítani.

250 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése a 250 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml, steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a 250 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 50 ml vagy 100 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig. A 250 mg-os doripenem-adag beadásához az összes oldatot infundálja be.

A Doribax oldatos infúzió lehet tiszta, színtelen oldat, de lehet tiszta és enyhén sárgás színű oldat is. Az e tartományon belüli színváltozások nem befolyásolják a termék hatékonyságát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doribax 500 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidrát injekciós üvegenként.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz (por infúzióhoz).

Fehér-enyhén sárgás törtfehér, kristályos por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Doribax az alábbi fertőzések kezelésére javasolt felnőtteknek (lásd 4.4 és 5.1 pont):

- nosocomialis pneumonia (beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát);
- komplikált intraabdominalis fertőzések;
- komplikált húgyúti fertőzések.

Az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A fertőzések szerinti ajánlott adagolást és alkalmazást a következő táblázat mutatja:

Fertőzés	Adagolás	Gyakoriság	Infundálás időtartama
Nosocomialis pneumonia, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát	500 mg vagy 1 g*	8 óránként	1 vagy 4 óra**
Komplikált intraabdominalis fertőzés	500 mg	8 óránként	1 óra
Komplikált húgyúti fertőzés, beleértve a pyelonephritist is	500 mg	8 óránként	1 óra

* megfontolható a nyolcóránként 1 g 4 órás infúzióként fokozott renális clearance-ű (különösen akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) \geq 150 ml/perc) betegek esetén és/vagy nem-fermentáló, Gram-negatív (pl. *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp.) kórokozókkal történt fertőzések esetén. Ez az adagolási rend farmakokinetikai/farmakodinámiás adatokon alapul (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

** Főként farmakokinetikai/farmakodinámiás megfontolások alapján kevésbé érzékeny kórokozók által okozott fertőzés esetén megfelelőbb lehet a 4 órás infundálás (lásd 5.1 pont). Ezt az adagolási sémát kifejezetten súlyos fertőzések esetén is meg kell fontolni.

A kezelés időtartama

A doripenem-kezelés szokásos időtartama 5-14 nap között mozog; ezt a fertőzés súlyosságától, helyétől, a fertőző kórokozótól és a beteg kezelésre adott klinikai választól függően kell meghatározni. A doripenem-kezelés szokásos időtartama a nosocomialis pneumóniában szenvedő betegeknél, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát 10-től 14 nap, és gyakran ennek a tartománynak a felső értéke nem-fermentáló, Gram-negatív kórokozók (pl. *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp.) fertőzött betegeknél (lásd 5.1 pont).

A doripenemet klinikai vizsgálatokban legfeljebb 14 napig adták; hosszabb időtartamú kezelés biztonságosságát még nem állapították meg. A kezdeti iv. doripenem-kezelés után lehetőség van a kezelés befejezéséig tartó, megfelelő orális terápiára történő átállításra, ha a klinikai javulás igazolt.

Időskorú betegek (65 éves vagy idősebb)

Idős betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása, kivéve közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén (lásd alább: *Vesekárosodás* és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adagolás módosítása nem szükséges enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél [azaz akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) > 50 -≤ 80 ml/perc].

Közepes fokú vesekárosodásban (CrCl ≥ 30 - ≤ 50 ml/perc) szenvedő betegeknél a doripenem adagolása 250 mg legyen 8 óránként (lásd 6.6 pont). Súlyos vesekárosodásban (CrCl <30 ml/perc) szenvedő betegeknek a doripenem adagolása 250 mg legyen 12 óránként (lásd 6.6 pont). Az adagot hasonlóan módosítani kell az 1 g-ot nyolcóránként 4 óráig tartó infúzióként rendelt betegeknél (közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél: 500 mg 8 óránként; súlyos vesekárosodásban szenvedőknél: 500 mg 12 óránként).

A rendelkezésre álló korlátozott számú klinikai adat, valamint a doripenem és bomlásterméke (doripenem-M-1) várható megnövekedett expozíciója miatt a Doribaxot óvatosan kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Adagolás dializált betegeknél

A Doribax adagolását és az alkalmazás módját folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a következő táblázat mutatja:

CRRT kezelés típusa	Glomeruláris filtrációs ráta	Adagolás	Gyakoriság	Infundálás időtartama ^{a,b}	Minimális gátlókoncentráció (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/perc	250 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/perc	250 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/perc	500 mg	12 óránként	4 óra	≤ 1 mg/l

CRRT (continuous renal replacement therapy): folyamatos vesepótló kezelés; CVVH (continuous venovenous haemofiltration): folyamatos veno-venózus hemofiltráció; CVVHDF (continuous venovenous haemodiafiltration): folyamatos veno-venózus hemodiafiltráció; MIC (minimum inhibitory concentration): minimális gátlókoncentráció

^a Az akut veseelégtelenségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél 4 órás infundálás szükséges, figyelembe véve a karbapenemek nem renális clearance-nek lehetséges emelkedését akut veseelégtelenségben.

^b A krónikus veseelégtelenségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegek kezelhetők az 1 illetve 4 órás infundálás bármelyikével. Főként farmakokinetikai/farmakodinámiai megfontolások alapján megfelelőbb lehet a 4 órás infundálás annak érdekében, hogy az adagolási intervallumon belül maximalizálható legyen a doripenemnek a fertőző ágens minimális gátlókoncentrációját (%T> MIC) meghaladó plazmakoncentrációjának időaránya (lásd 5.1 pont).

A doripenem és doripenem-M-1 metabolit feltételezett akkumulációja miatt nem állapították meg adagolási ajánlásokat a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél az olyan kórokozók okozta fertőzések esetén, amelyek MIC > 1 mg/ml (lásd 4.4 és 5.2 pont). A folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a rendelkezésre álló korlátozott számú klinikai adat, valamint a doripenem-M-1 metabolit várható megnövekedett expozíciója miatt a biztonságosság szoros monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).

Más módon dializált betegek adagmódosításának ajánlásához nem áll rendelkezésre elégséges információ (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Adagolásmódosítás nem szükséges.

Gyermekpopuláció

A Doribax biztonságosságát és hatékonyságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Doribax szuszpenziót el kell készíteni, és tovább hígítani (lásd 6.6 pont) az 1 vagy 4 óráig tartó intravénás infundálás előtt.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal szembeni túlérzékenység,
bármely más, karbapenem típusú antibakteriális szerrel szembeni túlérzékenység,
súlyos túlérzékenység (pl. anafilaxiás reakció, súlyos bőrreakció) bármilyen más, béta-laktám típusú antibakteriális szerrel (pl. penicillinek vagy cefalosporinok) szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Egy adott beteg doripenem-kezelésének kiválasztásakor figyelembe kell venni a karbapenem antibakteriális hatóanyag használatának alkalmasságát, mely olyan tényezőkön alapul mint a fertőzés súlyossága, más, megfelelő antibakteriális hatóanyaggal szembeni rezisztencia prevalenciája és a karbapenem-rezisztens baktériumok szelekciójának kockázata.

Az antibakteriális hatóanyag és az adag kiválasztásakor óvatosság szükséges, késői megjelenésű, gépi lélegeztetéshez társult pneumóniában (> 5 nap kórházi ápolás) és más olyan nosocomialis pneumóniában szenvedő betegek kezelésekor, ahol csökkent érzékenységű kórokozó gyanított vagy igazolt, mint a *Pseudomonas* spp. és *Acinetobacter* spp. (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az engedélyezett terápiás javallatokban a gyanított vagy bizonyított *Pseudomonas aeruginosa* fertőzések esetén egyidejű aminoglikozid használata lehet indokolt (lásd 4.1 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Súlyos, és esetenként végzetes, túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciók fordultak elő béta-laktám antibiotikumot kapó betegeknél. A Doribax-kezelés megkezdése előtt a beteget alaposan ki kell kérdezni, hogy a kórtörténetben előfordultak-e túlérzékenységi reakciók más, ezen gyógyszerosztályba tartozó hatóanyagokkal vagy béta-laktám antibiotikumokkal szemben. A Doribaxot óvatosan kell alkalmazni, ha a beteg kórtörténetében ilyen szerepel. Ha doripenemmel szemben túlérzékenységi reakció jelentkezik, a gyógyszer adását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő intézkedéseket kell tenni. Súlyos, akut túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciók azonnali sürgősségi ellátást igényelnek.

Görcsrohamok

Karbapenem szerekkel történő kezelés során, beleértve a doripenemet is, görcsrohamokról számoltak be (lásd 4.8 pont). A doripenemmel végzett klinikai vizsgálatok során lezajlott görcsrohamok leggyakrabban azoknál következtek be, akiknél már fennálltak központi idegrendszeri rendellenességek (pl. stroke vagy görcsrohamok a kórtörténetben), érintett volt a vesefunkció és a dózis meghaladta az 500 mg-ot.

Pseudomembranosus colitis

Clostridium difficile okozta pseudomembranosus colitist Doribax esetén is jelentettek, és ennek súlyossága az enyhétől az életet veszélyeztetőig terjedhet. Ezért olyan betegnél, akinél a Doribax adagolása alatt vagy után hasmenés jelentkezik, fontos erre a diagnózisra gondolni (lásd 4.8 pont).

Nem érzékeny baktériumok túlszaporodása

Más antibiotikumokhoz hasonlóan a doripenem alkalmazása csökkent érzékenységű törzsek megjelenésével és szelekciójával társult. A betegeket a terápia során gondosan ellenőrizni kell. Ha felülfertőződés jelentkezik, megfelelő intézkedéseket kell tenni. A Doribax hosszan tartó alkalmazását kerülni kell.

Gyógyszerkölcsonhatás valproinsavval

Doripenem és valproinsav/nátrium-valproát egyidejű adása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Pneumonitis inhalációs alkalmazáskor

Amikor vizsgálati célból a Doribaxot inhalációs formában alkalmazták, pneumonitis jelentkezett. A doripenem ezért ilyen módon nem alkalmazható.

Folyamatos vesepótló kezelés

A folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a doripenem-M-1 expozíció olyan szintre emelkedhet, ahol *in vivo* biztonságossági adat jelenleg nem áll rendelkezésre. A metabolitnak nincs terápiás célú farmakológiai hatása, azonban az egyéb lehetséges farmakológiai hatásai ismeretlenek. Következésképpen a biztonságosság szoros monitorozása ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során kezelt betegpopuláció leírása

Nosocomialis pneumóniában szenvedő betegek (N = 979) körében végzett két klinikai vizsgálatban a klinikailag értékelhető, Doribaxszal kezelt betegek 60%-ának volt gépi lélegeztetéshez társult pneumóniája (ventilator-associated pneumonia - VAP). Ebből 50%-nak volt késői megjelenésű VAP-ja (definíció szerint a mechanikus lélegeztetés után 5 nappal alakult ki), 54%-ánál volt az APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II. pontszám > 15, és 32% kapott egyidejűleg aminoglikozidokat (76% több mint 3 napon át).

Komplikált intraabdominalis fertőzésben szenvedő betegek (N = 962) körében végzett két klinikai vizsgálatban a Doribaxszal kezelt, mikrobiológiailag értékelhető betegeknél a fertőzés leggyakoribb anatómiai lokalizációja az *appendix* volt (62%). Közülük 51%-nak volt diffúz peritonitise a vizsgálat megkezdésekor. A fertőzés további forrásai közt szerepelt a vastagbél-perforáció (20%), komplikált epehólyag-gyulladás (5%) és egyéb helyeken jelentkező fertőzések (14%). A betegek 11%-ánál volt az APACHE II. pontszám > 10, 9,5%-nak volt posztoperatív fertőzése, 27%-nak volt egy vagy több hasi tályogja, és 4%-nak volt egyidejűleg bacteriaemiája a kiindulási állapotban.

Komplikált húgyúti fertőzésben szenvedő betegek (N = 1179) körében végzett két klinikai vizsgálatban a Doribaxszal kezelt, mikrobiológiailag értékelhető betegek 52%-ának komplikált alsó húgyúti fertőzése és 48%-ának pyelonephritise volt, melyek közül 16% volt komplikált. Összesítve a betegek 54%-ánál volt tartósan fenálló komplikáció, 9%-ánál volt egyidejű bacteriaemia és 23%-ánál fordult elő levofloxacin-rezisztens húgyúti kórokozó okozta fertőzés kiinduláskor.

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre immunosuppresszív kezelésben részesülő, súlyos immunhiányos betegekkel és súlyos neutropeniás betegekkel kapcsolatban, mivel ezt a populációt a III. fázisú vizsgálatokból kizárták.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A doripenemet a citokróm P450 (CYP450) kis mértékben vagy nem metabolizálja. *In vitro* vizsgálatok alapján nem várható, hogy a doripenem gátolni vagy serkenteni fogja a CYP450 aktivitását. CYP450 által mediált gyógyszerinterakció ezért nem valószínű (lásd 5.2 pont).

Kimutatták, hogy doripenem és valproinsav együttléte jelentősen, a terápiás tartomány alá, csökkenti a valproinsav szérumszintjét. Az alacsonyabb valproinsavszint elégtelen görcsroham-kontrollhoz vezethet. Egy interakciós vizsgálatban a valproinsav szérumkoncentrációja kifejezetten csökkent (az AUC 63%-kal csökkent) doripenem és valproinsav egyidejű adása után. Az interakció hamar jelentkezett. Mivel a betegek csak négy adag doripenemet kaptak, ezért hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazáskor a valproinsav szintjének további csökkenése nem zárható ki. Valproinsavszint-csökkenést más karbapenemekkel való együttlétekor is jelentettek, eredményeképpen a valproinsav szintje kb. 2 nap alatt 60-100%-kal csökkent. Emiatt alternatív antibakteriális vagy kiegészítő antiepileptikus terápia mérlegelendő.

A probenecid a renális tubuláris szekréció során kompetitív kölcsönhatásba lép a doripenemmel, és csökkenti a doripenem kiválasztását a vesében. Egy interakciós vizsgálatban a doripenem átlagos AUC-értéke 75%-kal nőtt probenecid egyidejű adását követően. A Doribax egyidejű adása

probeneciddal emiatt nem javasolt. Más, renális tubuláris szekréció révén eliminálódó gyógyszerekkel való interakciót nem lehet kizárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A doripenem terhességre gyakorolt hatásáról korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy a szülés utáni fejlődés megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Doribaxot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, illetve csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doripenem kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányon végzett vizsgálat kimutatta, hogy a doripenem és metabolitja átjut az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről vagy a Doribax-kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről kapcsolatos döntéskor mérlegelni kell a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Doribax-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a doripenem-kezelés férfi és női termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól. A doripenem intravénás injekciónak nem volt nemkívánatos hatása a kezelt hím és nőtény patkányok általános termékenységére vagy az utódok születés utáni fejlődésére és reprodukciós teljesítményére akár 1 g/kg/nap nagyságú adagok esetén (az AUC alapján legalább azonos a 8 óránként adott 500 mg dózis esetén mért humán expozícióval).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doribax gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mellékhatásjelentések alapján nem várható, hogy a Doribax befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Gyógyszerbiztonságosság szempontjából értékelt, 3142 felnőtt beteggel végzett (közülük 1817 kapott Doribaxot) II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban 8 óránként adott 500 mg Doribaxnak tulajdonítható mellékhatás 32%-os gyakorisággal fordult elő. Nemkívánatos hatás miatt a betegek összesen 0,1%-ánál függesztették fel a Doribax-kezelést. A Doribax felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos hatások között szerepeltek: hányinger (0,1%), hasmenés (0,1%), viszketés (0,1%), a külső nemi szervek gombás fertőzése (0,1%), emelkedett májenzimszint (0,2%) és kiütés (0,2%). A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (10%), a hasmenés (9%) és a hányinger (8%) volt.

A fázis I, II és III klinikai vizsgálatokban nyolcóránként 1 g Doribax-ot 4 órás infúzióként kapó, megközelítőleg 500 beteg biztonságossági profilja megegyezett a nyolcóránként 500 mg-ot kapó betegek biztonságossági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Doribax klinikai vizsgálataiban és a forgalomba hozatal során azonosított gyógyszer-mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A Doribaxszal végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt gyógyszer-mellékhatások	
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	gyakori: orális candidiasis, a külső nemi szervek gombás fertőzése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori: thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori: túlérzékenységi reakciók (lásd 4.4 pont) nem ismert: anaphylaxia (lásd 4.4 pont)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori: fejfájás nem gyakori: görcsrohamok (lásd 4.4 pont)
Érbetegségek és tünetek	gyakori: phlebitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori: hányinger, hasmenés nem gyakori: <i>C. difficile</i> colitis (lásd 4.4 pont)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori: emelkedett májenzimszint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori: viszketés, kiütés nem ismert: toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma

4.9 Túladagolás

Egy I. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges alanyok 8 óránként 2 g doripenemet kaptak infúzióban 1 óra alatt, 10-14 napon keresztül, a bőrkiütés előfordulása nagyon gyakori volt (8-ból 5 alanynál alakult ki). A bőrkiütés a doripenem-adagolás abbahagyását követően 10 napon belül múlt el.

Túladagolás esetén a Doribax-kezelést meg kell szakítani, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni, amíg a renális elimináció lezajlik. A Doribax folyamatos vesepótló kezeléssel vagy hemodialízissel eltávolítható (lásd 5.2 pont). Azonban nincs információ a fenti kezeléseket egyikével kapcsolatban sem a túladagolás kezelésére történő alkalmazásáról.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antibakteriális szerek szisztémás alkalmazásra, karbapenemek, ATC kód: J01DH04

Hatásmechanizmus

A doripenem egy szintetikus, karbapenem típusú antibakteriális szer.

A doripenem bactericid hatását a bakteriális sejtfal-szintézis gátlása révén fejt ki. A doripenem inaktíval több esszenciális penicillin-kötő fehérjét (penicillin-binding protein - PBP), mely a sejtfal szintézisének gátlását és következményesen a sejt halálát eredményezi.

In vitro a doripenem és egyéb antibakteriális szerek kis mértékű gátló hatást mutattak egymással szemben. Additív hatást vagy gyenge szinergizmust figyeltek meg amikacinnál és levofloxacinnál *Pseudomonas aeruginosa*-val szemben, valamint daptomicinnél, linezolidnál, levofloxacinnál és vankomicinnél Gram-pozitív baktériumokkal szemben.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Kimutatták, hogy más béta-laktám antimikrobás szerekhez hasonlóan az az idő korrelál legjobban a preklinikai farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) vizsgálatokban megfigyelt hatásossággal, amíg a doripenem plazmakoncentrációja meghaladja a fertőző ágens minimális gátlókoncentrációját (MIC)(%T> MIC). Befejezett III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó kórokozó-érzékenységi

vizsgálatok eredményeit és populációs farmakokinetikai adatokat felhasználó Monte Carlo szimulációk azt jelezték, hogy a cél MIC-nél 35%-kal nagyobb T-értéket a nosocomialis pneumoniában, komplikált húgyúti fertőzésben és komplikált intraabdominális fertőzésben szenvedő betegek több mint 90%-ánál elérték, bármilyen vesefunkciós értékek esetén.

A doripenem infundálási idejének meghosszabbítása 4 órára egy adott dózis esetén maximalizálja a $T > MIC$ -értéket, és alapul szolgál a 4 órás infundálás lehetőségéhez nosocomiális pneumoniában, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumoniában szenvedő betegeket. Súlyos betegségben szenvedő betegeknek, vagy akiknek immunválasza károsodott, a 4 órás infundálási idő megfelelőbb lehet olyan esetben, ha a doripenem MIC-értéke az ismert vagy feltételezett kórokozó(k)ra igazoltan vagy várhatóan $\geq 0,5$ mg/l, annak érdekében, hogy a betegek legalább 95%-ában az 50% $T > MIC$ célérték elérhető legyen (lásd 4.2 pont). A Monte Carlo szimulációk alátámasztották az 500 mg Doribax 8 óránkénti 4 órás infúzió alkalmazását olyan normál vesefunkciójú egyéneknek, akiknél a cél-kórokozókra a doripenem MIC-érték ≤ 4 mg/l.

Rezisztencia-mechanizmusok

A doripenemet befolyásoló bakteriális rezisztencia-mechanizmusok között szerepel a hatóanyag inaktiválása karbapenem-hidrolizáló enzimekkel, mutáns vagy szerzett PBP-k, csökkent külső membrán-permeabilitás és aktív efflux. A doripenem a legtöbb béta-laktamáz általi hidrolízissel szemben ellenálló, beleértve a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által termelt penicillinázt és cefalosporinázt, kivéve a viszonylag ritka karbapenem-hidrolizáló béta-laktamázokat. Más karbapenemekkel szemben rezisztens fajok általában doripenemmel szemben is egyidejű rezisztenciát mutatnak. A meticillin-rezisztens Staphylococcusokat mindig rezisztensnek kell tekinteni doripenemmel szemben. Más antimikrobás szerekhez hasonlóan, beleértve a karbapenemeket is, a doripenem esetében is kimutatták, hogy a rezisztens baktériumtörzsek kiszelektálódnak.

Határértékek

Az Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által megállapított minimális gátló koncentráció (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) határértékek a következők:

Nem <i>species</i> -függő	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Staphylococcus</i> -ok	a meticillin határértékből következően
<i>Enterobacteriaceae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp., kivéve a <i>S. Pneumoniae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>Enterococcus</i> -ok	„nem megfelelő célpont”
<i>Haemophilus</i> spp.	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	EB (elégtelen bizonyíték)
Anaerobok	$E \leq 1$ mg/l és $R > 1$ mg/l

Érzékenység

A szerzett rezisztencia prevalenciája földrajzilag és időben változó lehet egyes fajok esetén, így a helyi rezisztencia-adatok ismerete kívánatos, főleg súlyos fertőzések kezelésekor. Szükség szerint szaktanácsot kell kérni, ha a rezisztencia helyi prevalenciája olyan, hogy a szer alkalmazhatósága legalábbis néhány fertőzéstípusnál kérdéses.

Karbapenem-rezisztens organizmusok okozta fertőzések lokalizált gócait jelentették az Európai Unióban. Az alábbi információ csak megközelítő iránymutatást ad ahhoz, hogy a kórokozó valószínűleg érzékeny lesz-e doripenemre vagy sem.

Általában érzékeny fajok:

Gram-pozitív aerobok

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (csak meticillin-érzékeny törzsek)*[^]

Staphylococcus spp. (csak meticillin-érzékeny törzsek)[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Gram-negatív aerobok

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.

Anaerobok

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

Fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia problémát jelenthet:

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

Öröklötten rezisztens kórokozók:

Gram-pozitív aerobok

Enterococcus faecium

Gram-negatív aerobok

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* fajok, melyekkel szemben az aktivitást klinikai vizsgálatokban igazolták

^S fajok, melyek természetes, közepes érzékenységet mutatnak

+ fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia > 50% egy vagy több tagállamban

[^] Az összes meticillin-rezisztens *Staphylococcus*-t rezisztensnek kell tekinteni doripenemre.

Klinikai vizsgálatokból származó adatok

Gépi lélegeztetéshez társult pneumonia

233, késői megjelenésű, gépi lélegeztetéshez társuló pneumoniában szenvedő beteg vizsgálata nem igazolta a doripenem 7-napos vizsgálati kezelés (8 óránként adott 1 g doripenem 4 órás infúzióként) non-inferioritását az imipenem/cilastatin (8 óránként adott 1 g 1 órás infúzióként) 10-napos kezeléssel szemben. Továbbá, a betegek engedélyezetten kaphattak meghatározott adjuváns kezeléseket. Egy független adatértékelő bizottság ajánlása alapján a vizsgálatot idő előtt befejezték. A klinikai gyógyulási arány a kezelés végén történő vizitkor, a 10. napon számszerűen alacsonyabb volt a doripenem karon elsődlegesen mikrobiológiai okból kezelésbe bevont egyének (microbiological intent-to-treat, MITT) (45,6% versus 56,8%; 95%-os CI: -26,3%; 3,8%) és az együttes elsődlegesen (co-primary) mikrobiológiailag értékelhetők (microbiologically evaluable, ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95%-os CI -34,7%; 0,8%) elemzési csoportjaiban. Az összhálozás 28-napos összesített aránya számszerűen magasabb volt doripenemmel kezelt alanyoknál az MITT értékelési csoportban (21,5% versus 14,8%; 95%-os CI: -5,0%; 18,5%). A doripenem illetve az imipenem/cilastatin kezelésekkel elérhető klinikai gyógyulási arány különbsége nagyobb volt a > 15 APACHE pontszámú betegeknél (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) és a *Pseudomonas aeruginosa*-val fertőzött betegeknél 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A doripenem átlagos C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ -értéke egészséges önkéntesekben a vizsgálatok összességét tekintve, 500 mg 1 órán át tartó adagolása után, sorrendben kb. 23 $\mu\text{g/ml}$ és 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. A doripenem átlagos C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ -értéke egészséges önkéntesekben a vizsgálatok összességét tekintve, 500 mg és 1 g 4 órán át tartó adagolása után sorrendben kb. 8 $\mu\text{g/ml}$ és 17 $\mu\text{g/ml}$, illetve 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ és 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 500 mg vagy 1 g 8 óránként, 7-10 napig ismételt intravénás infundálása után sem akkumulálódik a doripenem normál vesefunkciójú alanyokban.

A doripenem egyszeri adagjának farmakokinetikája 4 órás infundálást követően cysticus fibrosisban szenvedő és cysticus fibrosisban nem szenvedő felnőtt betegeken megegyezik. A doripenem biztonságos alkalmazását és hatásosságát megerősítő, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat nem végeztek cysticus fibrosisban szenvedő betegeken.

Eloszlás

A doripenem plazmafehérjéhez való átlagos kötődése kb. 8,1% volt, és független a plazmakoncentrációtól. Egyensúlyi állapotban a megoszlási térfogat kb. 16,8 l, ami hasonló az extracelluláris folyadék volumenéhez emberben. A doripenem jól penetrál a különböző testnedvekbe és szövetbe, pl. a méhszövetbe, a retroperitoneális folyadékba, a prosztata-szövetbe, az epehólyag-szövetbe és a vizeletbe.

Biotranszformáció

A doripenem metabolizmusa egy mikrobiológiailag hatástalan, nyitott gyűrűs metabolittá főként a dehidropeptidáz-I révén megy végbe. A doripenem kis mértékben vagy egyáltalán nem metabolizálódik a citokróm P450 (CYP450) által. *In vitro* vizsgálatok megállapították, hogy a doripenem se nem gátolja, se nem serkenti a CYP izoenzimek (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4) aktivitását.

Elimináció

A doripenem elsősorban változatlan formában ürül a vesén keresztül. A doripenem átlagos, terminális plazmafelezési ideje egészséges, fiatal felnőttekben kb. 1 óra és a plazma clearance kb. 15,9 l/óra. Az átlagos vese-clearance 10,3 l/óra. Az érték nagyságrendje az egyidejű probenecid adagoláskor megfigyelt jelentős doripenem-elimináció csökkenéssel együtt arra utal, hogy a doripenem átmegegy glomeruláris filtráción, tubuláris szekréción és reabszorpción. A változatlan hatóanyagoknak és a nyílt gyűrűs metabolitnak sorrendben 71, ill. 15%-át nyerték vissza a vizeletből 500 mg Doribax egyszeri adagja után, egészséges fiatal felnőttekben. A teljes radioaktivitás kevesebb, mint 1%-át nyerték vissza a székletből 500 mg radioaktívan jelzett doripenem egészséges, fiatal felnőtteknek adott egyszeri adagja után. A doripenem farmakokinetikája az 500 mg-2 g dózistartományon belül lineáris, ha intravénásan infundálják 1 órán keresztül, továbbá az 500 mg-1 g dózistartományon belül, ha 4 órán keresztül infundálják intravénásan.

Vesekárosodás

500 mg-os egyszeri Doribax-adag után a doripenem AUC-értéke sorrendben 1,6-szeresére, 2,8-szeresére, ill. 5,1-szeresére növekedett enyhe (CrCl 51-79 ml/perc), közepes fokú (CrCl 31-50 ml/perc) és súlyos (CrCl \leq 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, hasonló korú, normál vesefunkciójú (CrCl > 80 ml/perc) egyénnel összehasonlítva. A mikrobiológiailag hatástalan, nyílt gyűrűs metabolit (doripenem-M-1) AUC-értéke várhatóan jelentősen megemelkedik súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknél, összehasonlítva egészséges egyénnel. Közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása szükséges (lásd 4.2 pont).

A Doribax adagjának módosítása szükséges folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont). Egészséges önkéntesekhez képest a doripenem és doripenem-M-1 emelkedett szisztémás expozícióját találták abban a klinikai vizsgálatban, amelyben 12, végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteg a doripenem egyszeri, 500 mg-os adagját 1 órás infúzióként kapta. A 12 órás folyamatos veno-venózus hemofiltráció alkalmazásával eltávolított doripenem és doripenem-M-1 mennyisége sorrendben az adag 21%-a, illetve 10%-a, míg a 12 órás folyamatos veno-venózus hemodiafiltrációval sorrendben 21%-a és 8%-a. Az ajánlott adagolást a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél úgy alakították ki, hogy a doripenem szisztémás expozíciója a doripenem 500 mg-ot 1 órás infúzióként kapó, normál veseműködésű betegeken mérthez hasonló legyen, a doripenem koncentrációkat az 1 mg/ml minimális gátlókoncentráció felett tartásuk legalább az adagolási intervallum 35%-ában, valamint a doripenem és doripenem-M-1 metabolit expozíció alacsonyabb legyen, mint amit egészséges önkénteseknél mértek a 8 óránként adott 1 g doripenem 1 órás infúzióban történő adagolásakor. Ezeket az adagolási ajánlásokat a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeket modellező adatokból származtatták, figyelembe véve a karbapenemek akut veseelégtelenségben emelkedett nem renális clearance-ét a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekéhez viszonyítva. A betegcsoportban a doripenem-M-1 lassan eliminálódott, a felezési idő (és az AUC) nem került megfelelően megállapításra. Következésképpen nem lehet kizárni, hogy a tényleges expozíció magasabb a kalkulálnál, mint amit egészséges önkénteseknél mértek a 8 óránként adott 1 g doripenem 1 órás infúzióban történő adagolásakor. Az emelkedett metabolit expozíció *in vivo* következményei nem ismertek, mivel az antimikrobás hatást kivéve, a farmakológiai aktivitás adatai hiányoznak (lásd 4.4 pont). A doripenem adagjának ajánlott adag fölé emelésekor a folyamatos vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a doripenem-M-1 metabolit szisztémás expozíciója is tovább emelkedik. Ennek az emelkedésnek a klinikai relevanciája nem ismert.

A doripenem és a doripenem-M-1 szisztémás expozíciója lényegesen megemelkedik végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízis kezelést kapó betegeknél, egészséges egyénnel összehasonlítva. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízis-kezelésben részesülő 6 betegen végzett vizsgálat során, ahol a betegek iv. infúzióban egyszeri 500 mg-os doripenem adagot kaptak, a négy órás hemodialízis-kezelés során a kivont doripenem és doripenem-M-1 mennyisége megközelítőleg 46% illetve 6% volt. Nem áll rendelkezésre elegendő információ intermittáló hemodialízissel vagy a folyamatos vesepótló kezeléstől eltérő módon dializált betegeknél szóló adagolási ajánlások kialakításához (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodott betegeknél a doripenem farmakokinetikáját még nem állapították meg. Mivel úgy tűnik, hogy a doripenem nem megy keresztül májmetabolizmuson, a doripenem farmakokinetikáját a májkárosodás valószínűleg nem befolyásolja.

Idősek

Az életkornak a doripenem farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges, idős férfiaknál és nőknél (66-84 évesek) értékelték. A doripenem AUC 49%-kal emelkedett idős felnőttekben, fiatal felnőttekhez képest. Ezeket a változásokat főleg a vesefunkció korfüggő változásainak tulajdonították. Idős betegeknél az adag módosítása nem szükséges, kivéve a közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenség eseteit (lásd 4.2 pont).

Nem

A nemnek a doripenem farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges férfiaknál és nőknél értékelték. A doripenem AUC 13%-kal volt magasabb nőknél, mint férfiaknál. Nincs javaslat a nem alapján való adagmódosításra.

Rassz

A rassznak a doripenem farmakokinetikára gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai elemzéssel vizsgálták. A rasszcsoportok között nem figyeltek meg jelentős különbséget az átlagos doripenem clearance-ben, ezért nincs javaslat az adag módosítására a rassz alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható. Mindazonáltal az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok elrendezése, valamint az állatok és az ember farmakokinetikája közötti különbségek miatt ezekben a vizsgálatokban a folyamatos expozíció állatok esetében nem volt biztosított.

Patkányon és nyúlön végzett vizsgálatok során reprodukív toxicitást nem észleltek. Ezeknek a vizsgálatoknak azonban csekély a jelentőségük, mivel a vizsgálatokat napi egyszeri adaggal végezték, ami az állatokban kevesebb mint a napi doripenem expozíciós időtartam egytizede volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nincsen.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.3 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az elkészített oldatok tárolása: steril, injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő elkészítést követően a Doribax szuszpenziót az injekciós üvegben legfeljebb 1 óráig lehet tárolni 30°C alatt az infúziós zsákba való áttöltés és hígítás előtt.

Az infúziós zsákban a hígítást követően szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolt Doribax infúzió adását be kell fejezni a következő táblázatban megadott időtartamon belül:

Időtartam, ami alatt a Doribax oldatos infúzió elkészítésének, hígításának és infundálásának be kell fejeződnie

Infúziós oldat	Oldat szobahőmérsékleten tárolva	Oldat hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolva
9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	12 óra	72 óra*
⁺ 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció	4 óra	24 óra*

* A hűtőszekrényből való kivételt követően az infundálást a szobahőmérsékletre vonatkozó stabilitási időn belül be kell fejezni, feltéve, hogy a teljes hűtési idő, a szobahőmérsékletre történő felmelegedéshez szükséges idő és az infundálás ideje nem haladja meg a hűtésre vonatkozó stabilitási időt.

⁺ Az 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót 1 óránál hosszabb infundálásra nem szabad felhasználni!

A feloldást követően a kémiai és fizikai stabilitás a fenti táblázatban megjelölt időtartamokra és oldatokra vonatkozóan igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2°C-8°C-on, kivéve, ha az elkészítés/hígítás ellenőrzött és validáltan aseptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer és az infúziós oldat elkészítése utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, 20 ml-es, I-es típusú injekciós üveg.

A gyógyszer 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Infundálás előtt a Doribaxot fel kell oldani, majd tovább hígítani.

500 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése az 500 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml, steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az 500 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 100 ml, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig. Az 500 mg-nyi doripenem-adag bejuttatásához ezt a teljes oldat mennyiségét infundálja.

250 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése az 500 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml, steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az 500 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 100 ml, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig.
4. Vegyen ki 55 ml oldatot az infúziós zsákból, és semmisítse meg. A 250 mg-nyi doripenem-adag bejuttatásához a megmaradt oldat teljes mennyiségét infundálja.

A Doribax oldatos infúzió lehet tiszta, színtelen oldat, de lehet tiszta és enyhén sárgás színű oldat is. Az e tartományon belüli színváltozások nem befolyásolják a termék hatékonyságát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nem értelmezhető.

• **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Doribax 250 mg por oldatos infúzióhoz
doripenem

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidrát injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Doribax 250 mg por infúzióhoz
doripenem

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg doripenem injekciós üvegenként (monohidrátként).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

250 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

iv. alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doribax 500 mg por oldatos infúzióhoz
doripenem

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidrát injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Doribax 500 mg por infúzióhoz
doripenem

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg doripenem injekciós üvegenként (monohidrátként).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

500 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

iv. alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/467/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Doribax 250 mg por oldatos infúzióhoz doripenem

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy a szakszemélyzethez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Doribax és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Doribax alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Doribaxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Doribaxot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Doribax és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Doribax doripenem elnevezésű hatóanyagot tartalmaz. Ez a gyógyszer egy antibiotikum, mely a szervezet különböző részein fertőzést okozó különféle baktériumok (kórokozók) elpusztításával fejt ki hatását.

A Doribaxot a következő fertőzések kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- olyan tüdőgyulladás (a tüdőfertőzés egy súlyos fajtája), melyet kórházban vagy hasonló körülmények között kap el. Ezek közé tartozik az a tüdőgyulladás is, amit gépi lélegeztetés során kaphat el.
- a gyomor környéki terület szövődényes fertőzései (hasi fertőzések),
- komplikált húgyúti fertőzések, beleértve a vesefertőzéseket és a véráramra áttérjedő fertőzéseket.

2. Tudnivalók a Doribax alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Doribaxot

- ha allergiás a doripenemre;
- ha allergiás más antibiotikumokra pl. penicillinekre, cefalosporinokra vagy karbapenemekre (melyeket különböző fertőzések kezelésére használnak), mivel akkor a Doribaxra is allergiás lehet.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszemélyzettel mielőtt beadnák Önnek a Doribaxot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Doribax beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszemélyzettel, amennyiben Önnek:

- veseproblémái vannak. Kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell az Ön Doribax adagját.
- hasmenése van. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha véres hasmenése van a Doribax-kezelés előtt, alatt vagy után. Ez azért van, mert előfordulhat, hogy fennáll Önnél egy

kolitiszként (gyulladásos bélbetegség) ismert állapot. **Ne vegyen be semmilyen hasmenés elleni gyógyszert, amíg kezelőorvosával előbb meg nem beszélte!**

- Központi idegrendszeri megbetegedések, mint szélütés (sztrók) vagy a kórelőzményben szereplő görcsrohamok. A Doribax-szal és a Doribax-szal azonos módon ható antibiotikumokkal végzett kezelés alatt görcsrohamokról számoltak be. Míg az antibiotikumok, köztük a Doribax, elpusztítanak bizonyos baktériumokat, más baktériumok és gombák a normálnál nagyobb mértékben szaporodhatnak. Ezt túlszaporodásnak nevezik. Kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja, hogy a túlszaporodás jelentkezik-e Önnél, és szükség esetén kezelésben részesíti Önt.

A Doribaxot nem szabad belélegeznie, mert ez tüdőgyulladást (pneumonitist) okozhat.

Gyermekek és serdülők

A Doribax nem adható gyermekeknek vagy serdülőknek (18 éves kor alatt), mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat arról, hogy a Doribax biztonságosan adható gyermekeknek vagy serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Doribax

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket is. Mondja el kezelőorvosának, ha szed:

- **valproinsavat vagy nátrium-valproátot** (epilepszia, bipoláris zavar, migrén vagy szkizofrénia kezelésére alkalmazzák)
 - **probenecidet** (a köszvény vagy a vérben lévő magas húgysavszint kezelésére alkalmazzák).
- Kezelőorvosa eldönti, hogy adható-e Önnek a Doribax ezekkel a gyógyszerekkel együtt.

Terhesség és szoptatás

A Doribax alkalmazása előtt beszélje meg kezelőorvosával, ha

- terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy kaphat-e Doribaxot.
- szoptat, vagy szoptatni szeretne. Ez a gyógyszer kis mértékben átjuthat az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre. Kezelőorvosa ezért el fogja dönteni, hogy a szoptatás során kapjon-e Doribaxot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doribax valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell alkalmazni a Doribaxot?

Mennyi Doribaxot adnak

- Kezelőorvosa eldönti, mennyi Doribaxra van szüksége és mennyi ideig.

Felnőttek (beleértve a 65 éven felülieket)

- A szokásos adag 500 mg 8 óránként. Minden adagot egy vagy négy órás időtartam alatt adnak be.
- A kezelés általában 5-14 napig tart.
- Ha veseproblémái vannak, kezelőorvosa csökkentheti a Doribax adagját 250 mg-ra, egy vagy négy órán át beadva, 8 vagy 12 óránként.

Hogyan adják a Doribaxot

- A Doribaxot orvos vagy a szakszemélyzet fogja elkészíteni, és egy vagy négy órán át tartó infúzióként fogja beadni Önnek az egyik vénájába, ezt olykor „cseppinfúzióknak” is szokták nevezni.

Ha az előírtnál több Doribaxot adnak be Önnek

A túladagolás tünetei közé tartozhat a bőrkiütés. Ha úgy véli, hogy esetleg túl sok Doribaxot kapott, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.

Ha nem kapott meg egy Doribax adagot

Ha úgy véli, hogy nem kapott meg egy Doribax adagot, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez. Fontos, hogy addig kapjon Doribax-kezelést, amíg kezelőorvosa úgy gondolja, szükség van rá.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, mivel sürgős orvosi beavatkozásra lehet szüksége:

- az ajak, az arc, a torok vagy a nyelv hirtelen kialakuló duzzanata, kiütés, nyelési vagy légzési problémák. Ezek egy súlyos allergiás reakció (ún. anafilaxia) jelei lehetnek, és életveszélyesek lehetnek.
- kiterjedt bőrkiütésekkel kísért súlyos bőrreakciók, melyek a bőr lehámlásával valamint a szájban, szemeken és a külső nemiszerveken jelentkező hólyagképződéssel járnak (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens-Johnson-szindróma).
- ha véres hasmenése van a Doribax-kezelés előtt, alatt vagy után (*Clostridium difficile* kolitisz).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthet):

- fejfájás.

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- kiütés, viszketés vagy csalánkiütés,
- hasmenés,
- émelygés (hányinger),
- véna falának gyulladása az intravénás infúzió (azaz a „cseppinfúzió”) beadásának helyén (flebitisz),
- a szájüreg gombás fertőzése (szájpenész) vagy a hüvely gombás fertőzése,
- néhány májenzim emelkedett vérszintje.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növelheti Önnél a véraláfutások és a vérzés kockázatát,
- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami növelheti Önnél a fertőzések kockázatát,
- görcsrohamok.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Doribaxot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {Felhasználható/EXP} után ne alkalmazza a gyógyszert. Az első két számjegy a hónapot jelzi. A következő négy számjegy az évet jelöli. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Doribax

- A készítmény hatóanyaga a doripenem. Ez a készítmény 250 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidráttal tartalmaz injekciós üvegenként.

Milyen a Doribax külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Doribax fehér vagy enyhén sárgás, törtfehér színű kristályos por, injekciós üvegben. A Doribax 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Infundálás előtt a Doribaxot fel kell oldani, majd tovább hígítani.

250 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése a 250 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a 250 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 50 ml vagy 100 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig. A 250 mg-nyi doripenem-adag bejuttatásához ezt a teljes oldat mennyiséget infundálja.

A Doribax oldatos infúzió lehet tiszta, színtelen oldat, de lehet tiszta és enyhén sárgás színű oldat is. Az e tartományon belüli színváltozások nem befolyásolják a termék hatékonyságát.

Az elkészített oldatok tárolása

Steril, injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő elkészítést követően a Doribax szuszpenziót az injekciós üvegben legfeljebb 1 óráig lehet tárolni 30°C alatt az infúziós zsákba való áttöltés és hígítás előtt.

Az infúziós zsákban történő hígítást követően szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolt Doribax infúzió adását be kell fejezni a következő táblázatban megadott időtartamon belül:

Időtartam, ami alatt a Doribax oldatos infúzió elkészítésének, hígításának és infundálásának be kell fejeződnie

Infúziós oldat	Oldat szobahőmérsékleten tárolva	Oldat hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolva
9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	12 óra	72 óra*
⁺ 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció	4 óra	24 óra*

* A hűtőszekrényből való kivételt követően az infundálást a szobahőmérsékletre vonatkozó stabilitási időn belül be kell fejezni, feltéve, hogy a teljes hűtési idő, a szobahőmérsékletre történő felmelegedéshez szükséges idő és az infundálás ideje nem haladja meg a hűtésre vonatkozó stabilitási időt.

+ Az 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót 1 óránál hosszabb infundálásra nem szabad felhasználni!

A feloldást követően a kémiai és fizikai stabilitás a fenti táblázatban megjelölt időtartamokra és oldatokra vonatkozóan igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2°C-8°C-on, kivéve, ha az elkészítés/hígítás ellenőrzött és validáltan aseptikus körülmények között történt.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Doribax 500 mg por oldatos infúzióhoz doripenem

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy a szakszemélyzethez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Doribax és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Doribax alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Doribaxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Doribaxot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Doribax és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Doribax doripenem elnevezésű hatóanyagot tartalmaz. Ez a gyógyszer egy antibiotikum, mely a szervezet különböző részein fertőzést okozó különféle baktériumok (kórokozók) elpusztításával fejt ki hatását.

A Doribaxot a következő fertőzések kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- olyan tüdőgyulladás (a tüdőfertőzés egy súlyos fajtája), melyet kórházban vagy hasonló körülmények között kap el. Ezek közé tartozik az a tüdőgyulladás is, amit gépi lélegeztetés során kaphat el.
- a gyomor környéki terület szövődményes fertőzései (hasi fertőzések),
- komplikált húgyúti fertőzések, beleértve a vesefertőzéseket és a véráramra áttérjedő fertőzéseket.

2. Tudnivalók a Doribax alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Doribaxot

- ha allergiás a doripenemre;
- ha allergiás más antibiotikumokra pl. penicillinekre, cefalosporinokra vagy karbapenemekre (melyeket különböző fertőzések kezelésére használnak), mivel akkor a Doribaxra is allergiás lehet.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszemélyzettel mielőtt beadnák Önnek a Doribaxot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Doribax beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszemélyzettel, amennyiben Önnek:

- veseproblémái vannak. Kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell az Ön Doribax adagját.
- hasmenése van. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha véres hasmenése van a Doribax-kezelés előtt, alatt vagy után. Ez azért van, mert előfordulhat, hogy fennáll Önnél egy

kolitiszként (gyulladásos bélbetegség) ismert állapot. **Ne vegyen be semmilyen hasmenés elleni gyógyszert, amíg kezelőorvosával előbb meg nem beszélte!**

- Központi idegrendszeri megbetegedések, mint szélütés (sztrók) vagy a kórelőzményben szereplő görcsrohamok. A Doribax-szal és a Doribax-szal azonos módon ható antibiotikumokkal végzett kezelés alatt görcsrohamokról számoltak be. Míg az antibiotikumok, köztük a Doribax, elpusztítanak bizonyos baktériumokat, más baktériumok és gombák a normálisnál nagyobb mértékben szaporodhatnak. Ezt túlszaporodásnak nevezik. Kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja, hogy a túlszaporodás jelentkezik-e Önnél, és szükség esetén kezelésben részesíti Önt.

A Doribaxot nem szabad belélegeznie, mert ez tüdőgyulladást (pneumonitist) okozhat.

Gyermekek és serdülők

A Doribax nem adható gyermekeknek vagy serdülőknek (18 éves kor alatt), mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat arról, hogy a Doribax biztonságosan adható gyermekeknek vagy serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Doribax

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket is. Mondja el kezelőorvosának, ha szed:

- **valproinsavat vagy nátrium-valproátot** (epilepszia, bipoláris zavar, migrén vagy szkizofrénia kezelésére alkalmazzák)
 - **probenecidet** (a köszvény vagy a vérben lévő magas húgysavszint kezelésére alkalmazzák).
- Kezelőorvosa eldönti, hogy adható-e Önnek a Doribax ezekkel a gyógyszerekkel együtt.

Terhesség és szoptatás

A Doribax alkalmazása előtt beszélje meg kezelőorvosával, ha

- terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy kaphat-e Doribaxot.
- szoptat, vagy szoptatni szeretne. Ez a gyógyszer kis mértékben átjuthat az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre. Kezelőorvosa ezért el fogja dönteni, hogy a szoptatás során kapjon-e Doribaxot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doribax valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell alkalmazni a Doribaxot?

Mennyi Doribaxot adnak

- Kezelőorvosa eldönti, mennyi Doribaxra van szüksége és mennyi ideig.

Felnőttek (beleértve a 65 éven felülieket)

- A szokásos adag 500 mg 8 óránként. Minden adagot egy vagy négy órás időtartam alatt adnak be.
- A kezelés általában 5-14 napig tart.
- Ha veseproblémái vannak, kezelőorvosa csökkentheti a Doribax adagját 250 mg-ra, egy vagy négy órán át beadva, 8 vagy 12 óránként.

Hogyan adják a Doribaxot

- A Doribaxot orvos vagy a szakszemélyzet fogja elkészíteni, és egy vagy négy órán át tartó infúzióként fogja beadni Önnek az egyik vénájába, ezt olykor „cseppinfúzióknak” is szokták nevezni.

Ha az előírtnál több Doribaxot adnak be Önnek

A túladagolás tünetei közé tartozhat a bőrkiütés. Ha úgy véli, hogy esetleg túl sok Doribaxot kapott, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.

Ha nem kapott meg egy Doribax adagot

Ha úgy véli, hogy nem kapott meg egy Doribax adagot, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez. Fontos, hogy addig kapjon Doribax-kezelést, amíg kezelőorvosa úgy gondolja, szükség van rá.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, mivel sürgős orvosi beavatkozásra lehet szüksége:

- az ajak, az arc, a torok vagy a nyelv hirtelen kialakuló duzzanata, kiütés, nyelési vagy légzési problémák. Ezek egy súlyos allergiás reakció (ún. anafilaxia) jelei lehetnek, és életveszélyesek lehetnek.
- kiterjedt bőrkiütésekkel kísért súlyos bőrreakciók, melyek a bőr lehámlásával valamint a szájban, szemeken és a külső nemiszerveken jelentkező hólyagképződéssel járnak (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens-Johnson-szindróma).
- ha véres hasmenése van a Doribax-kezelés előtt, alatt vagy után (*Clostridium difficile* kolitisz).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthet):

- fejfájás.

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- kiütés, viszketés vagy csalánkiütés,
- hasmenés,
- émelygés (hányinger),
- véna falának gyulladása az intravénás infúzió (azaz a „cseppinfúzió”) beadásának helyén (flebitisz),
- a szájüreg gombás fertőzése (szájpenész) vagy a hüvely gombás fertőzése,
- néhány májenzim emelkedett vérszintje.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növelheti Önnél a véraláfutások és a vérzés kockázatát,
- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami növelheti Önnél a fertőzések kockázatát,
- görcsrohamok.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Doribaxot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {Felhasználható/EXP} után ne alkalmazza a gyógyszert. Az első két számjegy a hónapot jelzi. A következő négy számjegy az évet jelöli. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Doribax

- A készítmény hatóanyaga a doripenem. Ez a készítmény 500 mg doripenemnek megfelelő doripenem-monohidráttal tartalmaz injekciós üvegenként.

Milyen a Doribax külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Doribax fehér vagy enyhén sárgás, törtfehér színű kristályos por, injekciós üvegben. A Doribax 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Infundálás előtt a Doribaxot fel kell oldani, majd tovább hígítani.

500 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése az 500 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az 500 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 100 ml, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig. Az 500 mg-nyi doripenem adag bejuttatásához ezt a teljes oldat mennyiségét infundálja.

250 mg dózisú oldatos infúzió elkészítése az 500 mg-os injekciós üvegből

1. A szuszpenzió elkészítéséhez adjon 10 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az 500 mg-os injekciós üveghez, és rázza össze.
2. Vizsgálja meg a szuszpenziót szabad szemmel, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket.
Figyelmeztetés: a szuszpenzió közvetlenül nem infundálható!
3. Fecskendő és tű segítségével szívja át a szuszpenziót 100 ml, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, és keverje teljes feloldódásig.
4. Vegyen ki 55 ml oldatot az infúziós zsákból, és semmisítse meg. A 250 mg-nyi doripenem-adag bejuttatásához a megmaradt oldat teljes mennyiségét infundálja.

A Doribax oldatos infúzió lehet tiszta, színtelen oldat, de lehet tiszta és enyhén sárgás színű oldat is. Az e tartományon belüli színváltozások nem befolyásolják a termék hatékonyságát.

Az elkészített oldatok tárolása

Steril, injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő elkészítést követően a Doribax szuszpenziót az injekciós üvegben legfeljebb 1 óráig lehet tárolni 30°C alatt az infúziós zsákba való áttöltés és hígítás előtt.

Az infúziós zsákban történő hígítást követően szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolt Doribax infúzió adását be kell fejezni a következő táblázatban megadott időtartamon belül:

Időtartam, ami alatt a Doribax oldatos infúzió elkészítésének, hígításának és infundálásának be kell fejeződnie

Infúziós oldat	Oldat szobahőmérsékleten tárolva	Oldat hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolva
9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	12 óra	72 óra*
+ 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció	4 óra	24 óra*

* A hűtőszekrényből való kivételt követően az infundálást a szobahőmérsékletre vonatkozó stabilitási időn belül be kell fejezni, feltéve, hogy a teljes hűtési idő, a szobahőmérsékletre történő felmelegedéshez szükséges idő és az infundálás ideje nem haladja meg a hűtésre vonatkozó stabilitási időt.

+ Az 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót 1 óránál hosszabb infundálásra nem szabad felhasználni!

A feloldást követően a kémiai és fizikai stabilitás a fenti táblázatban megjelölt időtartamokra és oldatokra vonatkozóan igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2°C-8°C-on, kivéve, ha az elkészítés/hígítás ellenőrzött és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.