

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

Zāles vairs nav reģistrētas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doribax 250 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra toks doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 250 mg doripenemo.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui (infuziniai milteliai)

Balti ar šiek tiek gelsvai balkšvi kristaliniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Doribax yra skirtas išvardytų infekcijų gydymui suaugusiesiems (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius):

- hospitalinės pneumonijos (įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija);
- komplikuočių pilvo ertmės infekcijų;
- komplikuočių šlapimo takų infekcijų.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojamos dozės ir vartojimas infekcijos atveju nurodytas toliau esančioje lentelėje.

Infekcija	Dozė	Vartojimo dažnis	Infuzijos trukmė
Hospitalinė pneumonija, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija	500 mg arba 1 g*	kas 8 valandas	1 ar 4 valandas**
Komplikuota pilvo ertmės infekcija	500 mg	kas 8 valandas	1 valanda
Komplikuotos ŠTL, įskaitant pielonefritą	500 mg	kas 8 valandas	1 valanda

* Pacientams, kurių inkstų klirensas yra padidėjęs (ypač tiems, kurių kreatinino klirensas (KrKl) ≥ 150 ml/min.) ir (arba) sergantiems infekcinėmis ligomis, kurias sukėlė nefermentuojantys gramneigiami sukėlėjai (tokie, kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.*), galima apsvarstyti 1 g dozės vartojimą kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu. Šis dozavimo planas pagrįstas farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų duomenimis (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

** Daugiausiai atsižvelgiant į farmakokinetiką ir farmakodinamiką, keturių valandų infuzija labiau tinka mažiau jautrių sukėlėjų sukeltai infekcijai (žr. 5.1 skyrių). Šis dozavimo būdas turėtų būti apsvarstytas skiriant gydymą ypatingai sunkių infekcijų atveju.

Gydymo trukmė

Įprastai gydymas doripenemu trunka nuo 5 iki 14 parų ir priklauso nuo ligos sunkumo, kurioje vietoje yra infekcija, infekcijos sukėlėjo ir paciento organizmo klinikinio atsako. Hospitalinės pneumonijos, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija, gydymas įprastai trunka nuo 10 iki 14 parų, ir nefermentuojančiais gramneigiamais sukėlėjais (tokiais, kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.*) užsikrėtusių pacientų gydymo trukmė dažnai būna ties viršutinėmis trukmės ribomis (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu doripenemas buvo vartojamas iki 14 parų, o ilgesnio gydymo saugumas nenustatytas. Pradėjus gydymą doripenemu į veną, kai tik yra nustatomas ligonio būklės pagerėjimas,

toliau gydymas iki gydymo kurso pabaigos gali būti keičiamas į tinkamus geriamuosius vaistinius preparatus.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, išskyrus vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atvejus (žr. skyrelį žemiau „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“ ir 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (t. y. kreatinino klirensas (KrKl) yra nuo > 50 iki ≤80 ml/min.), dozės keisti nebūtina.

Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl yra nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min.), reikia vartoti 250 mg doripenemo dozę kas 8 valandas (žr. 6.6 skyrių). Pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl <30 ml/min.), doripenemo dozė turi būti 250 mg kas 12 valandų (žr. 6.6 skyrių). Panašiai dozė koreguojama ir pacientams, kuriems paskirta 1 g vaistinio preparato dozė kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu (vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas: 500 mg kas 8 valandas; sunkus inkstų pakenkimas: 500 mg kas 12 valandų).

Klinikiniai duomenys apie pacientus, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, yra riboti, ir tokių pacientų organizme yra tikėtinas doripenemo bei jo metabolito (doripenemo-M-1) ekspozicijos padidėjimas, taigi Doribax reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Dozė pacientams, kuriems atliekamos dializės

Doribax dozavimo ir vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, yra pateiktos toliau esančioje lentelėje.

IPIT procedūra	Glomerulų filtracijos greitis	Dozė	Dažnis	Infuzijos trukmė ^{a,b}	Tikslinė koncentracija (MSK)
IVVH	≤ 30 ml/min.	250 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l
IVVHDF	< 5 ml/min.	250 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l
IVVHDF	5-30 ml/min.	500 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l

IPIT – ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, IVVH – ilgalaikė venoveninė hemofiltracija, IVVHDF – ilgalaikė venoveninė hemodiafiltracija, MSK – minimali slopinamoji koncentracija.

^a Pacientams, sergantiems ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu, taikant IPIT, reikalinga infuzijos trukmė yra 4 valandos, atsižvelgiant į galimą karbepenemų klirensą ne per inkstus padidėjimą pacientams su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu.

^b Taikant IPIT pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų funkcijos sutrikimu, infuzijos trukmė gali būti 1 arba 4 valandos. Atsižvelgiant daugiausiai į FK/FD, 4 valandų infuzija gali būti tinkamesnė, siekiant per dozavimo intervalą maksimaliai pailginti laiko dalį, kurios metu doripenemo koncentracija plazmoje būna didesnė už minimalią slopinamąją koncentraciją (%T > MSK) (žr. 5.1 skyrių).

Patologinių mikroorganizmų, kurių MSK > 1 mg/l, sukeltų ligų atveju dozavimo rekomendacijos ilgalaikės pakeičiamosios inkstų terapijos taikymui nebuvo nustatytos dėl galimo doripenemo ir doripenemo-M-1 metabolito kaupimosi organizme (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl ribotų klinikinių tyrimų duomenų ir laukiamo doripenemo-M-1 metabolito ekspozicijos padidėjimo pacientus, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, patartina atidžiai stebėti dėl vaistinio preparato saugumo (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų, kad būtų galima pateikti dozės keitimo rekomendacijas pacientams, kuriems atliekamos kitokios rūšies dializės, nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nebūtina.

Vaikų populiacija

Doribax saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Prieš infuzuojant į veną per 1 arba 4 valandas, Doribax reikia ištirpinti ir papildomai praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.

Padidėjęs jautrumas bet kuriems kitiems karbapenemų grupės antibakteriniams vaistiniams preparatams.

Sunkus jautrumo padidėjimas (pvz., anafilaksinė reakcija, sunki odos reakcija) bet kuriems kitiems beta laktaminiams antibakteriniams preparatams (pvz., penicilinams ar cefalosporinams).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Pasirenkant doripenemą konkrečiam pacientui gydyti, reikia atsižvelgti į tai, ar karbapenemų grupės antibakterinio vaistinio preparato vartojimas yra tinkamas, atsižvelgiant į tokius veiksnius, kaip infekcijos sunkumas, atsparumo kitiems tinkamiems antibakteriniams vaistiniams preparatams paplitimas ir karbapenemui atsparių bakterijų atsiradimo rizika.

Reikėtų atsargiai rinktis antibiotiką ir jo dozę, jei gydomi pacientai, sergantys vėlai prasidėjusia su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija (pasireiškia praėjus > 5 paroms po hospitalizacijos), ir taip pat kitais hospitalinių pneumonijų atvejais, kai yra įtariama arba patvirtinta, kad pneumoniją sukėlė sumažėjusio jautrumo sukėlėjai, tokie kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.* (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Patvirtintų indikacijų atvejais įtariant ar patvirtinus, kad yra *Pseudomonas aeruginosa* sukeltos infekcijos, gali reikėti kartu vartoti ir aminoglikozido (žr. 4.1 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pacientams, vartojantiems beta laktaminių antibiotikų, pasireiškė sunkių, retkarčiais mirtinų, padidėjusio jautrumo (anafilaksių) reakcijų. Prieš pradėdant gydymą Doribax, reikia atidžiai išsiaiškinti, ar anksčiau buvo padidėjusio jautrumo reakcijų kitoms šios grupės veikliosioms medžiagoms arba beta laktaminiams antibiotikams. Doribax reikia atsargiai vartoti pacientams, turintiems tokią istoriją. Jeigu pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija į doripenemą, jo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir taikyti atitinkamas priemones. Sunkią ūminę padidėjusio jautrumo (anafilaksinę) reakciją reikia nedelsiant gydyti.

Traukuliai

Buvo pranešimų apie traukulius gydymo karbapenemais, įskaitant doripenemą, metu (žr. skyrių 4.8). Klinikinių tyrimų metu traukuliai vartojant doripenemą dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimų (pvz., insultas arba anksčiau pasireiškę traukuliai), sutrikusi inkstų funkcija ir vartojant didesnes kaip 500 mg dozes.

Pseudomembraninis kolitas

Vartojant Doribax, pasireiškė su *Clostridium difficile* susijęs pseudomembraninis kolitas, kuris gali būti lengvas arba net gyvybei pavojingas. Dėl to svarbu apsvarstyti šią diagnozę pacientams, kuriems vartojant Doribax arba po gydymo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių).

Pernelyg didelis nejautrių bakterijų augimas

Doripenemo, kaip ir kitų antibiotikų, vartojimas susijęs su mažesnio jautrumo padermių atsiradimu ir selekcija. Pacientus gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Jeigu pasireiškia superinfekcija, reikia taikyti tinkamas priemones. Reikia vengti ilgalaikio Doribax vartojimo.

Vaistinio preparato sąveika su valpro rūgštimi

Nerekomenduojama doripenemo vartoti kartu su valpro rūgštimi ar natrio valproatu (žr. 4.5 skyrių).

Pneumonitas vartojant inhaliacijomis

Tyrimų metu inhaliuojant Doribax, pasireiškė pneumonitas. Todėl tokiu būdu vartoti doripenemo negalima.

Ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija

Doripenemo-M-1 metabolito ekspozicija pacientų, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, organizme gali padidėti iki lygmens, apie kurį šiuo metu nėra saugumo duomenų *in vivo*. Metabolitas neturi tikslinio farmakologinio aktyvumo, bet kitas galimas farmakologinis poveikis yra nežinomas. Todėl yra patartinas atidus vaistinio preparato saugumo stebėjimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu gydytų pacientų apibūdinimas

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo hospitaline pneumonija sergantys pacientai (n = 979), duomenimis, 60 % kliniškai vertintų Doribax gydytų pacientų sirgo su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija (DPVSP). Iš jų, 50 % atvejų DPVSP pradžia buvo uždelsta (pasireiškė praėjus penkioms dienoms po dirbtinės ventiliacijos), 54 % atvejų nustatyta daugiau kaip 15 balų pagal II ūminių ir lėtinių sveikatos sutrikimų vertinimo skalę (angl., *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [APACHE]*), o 32 % pacientų kartu vartojo aminoglikozidų (76 % ilgiau kaip 3 paras).

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota komplikantuota pilvo ertmės infekcija (n = 962), duomenimis, tarp mikrobiologiškai vertintų Doribax gydytų pacientų dažniausia infekcijos vieta buvo kirmėlinė atauga (62 %). Iš jų, 51 % atvejų prieš pradėdant gydymą diagnozuotas peritonitas. Kiti infekcijos židiniai buvo gaubtinės žarnos prakiurimas (20 %), komplikutuotas cholecistitas (5 %) ir kitų vietų infekcija (14 %). Prieš pradėdant gydymą, 11 % atvejų nustatyta daugiau kaip 10 balų pagal APACHE II, 9,5 % atvejų buvo infekcija po operacijos, 27 % vienintelis arba daugybiniai pilvo ertmės abscesai, 4 % kartu diagnozuota bakteriemija.

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota komplikutuota šlapimo takų infekcija (n = 1 179), duomenimis, 52 % mikrobiologiškai vertintų Doribax gydytų pacientų buvo diagnozuota komplikutuota apatinių šlapimo takų infekcija ir 48 % pielonefritas, iš kurių 16 % atvejų su komplikacijomis. Prieš pradėdant gydymą, iš viso 54 % pacientų pasireiškė ilgalaikių komplikacijų, 9 % kartu buvo diagnozuota bakteriemija, o 23 % buvo užsikrėtę levofloksacinui atspariais šlapimo takų infekcijos sukėlėjais.

Pacientų, kurių imunitetas labai nusilpęs, kuriems taikomas imunitetą slopinantis gydymas ir kuriems diagnozuota sunki neutropenija, gydymo patirtis ribota, nes šios populiacijos pacientai I III fazės tyrimus nebuvo įtraukti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Mažai doripenemo metabolizuojama arba nė kiek nemetabolizuojama, veikiant citochromo P450 (CYP450) izofermentams. Tyrimų *in vitro* duomenimis, manoma, kad doripenemas neslopina ir nesužadina CYP450. Taigi, su CYP450 sistema susijusios vaistinių preparatų sąveikos nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Nustatyta, kad, doripenemo vartojant kartu su valpro rūgštimi, reikšmingai sumažėjo ir tapo mažesnė už gydomąją valpro rūgšties koncentracija serume. Dėl valpro rūgšties koncentracijos sumažėjimo gali būti nepakankama priepuolių kontrolė. Tarpusavio sąveikos tyrimo duomenimis, doripenemo pavartojus kartu su valpro rūgštimi, labai sumažėjo valpro rūgšties koncentracija serume (AUC sumažėjo 63 %). Sąveika prasidėjo greitai. Ligoniams buvo skirtos tik keturios doripenemo dozės, todėl negalima atmesti, kad, ilgiau vartojant kartu su doripenemu, valpro rūgšties koncentracija gali dar labiau sumažėti. Taip pat yra pranešimų apie dviejų dienų laikotarpyje įvykusį 60-100 % valpro rūgšties koncentracijos sumažėjimą, vartojant kartu su kitais karbapenemais. Dėl to reikia apsvarstyti gydymo kitokiais antibakteriniais preparatais arba kitokio papildomo prieštraukulinio gydymo galimybes.

Probenecidas konkuruoja su doripenemu inkstų kanalėlių sekrecijos metu ir mažina doripenemo klirenso per inkstus. Sąveikos tyrimo duomenimis, pavartojus kartu probenecidą, vidutinis doripenemo AUC padidėjo 75 %. Taigi, probenecido vartoti kartu su Doribax nerekomenduojama. Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie daugiausiai eliminuojami sekrecijos kanalėliuose būdu, paneigti negalima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie doripenemo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono ir (arba) vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Doribax nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Nežinoma, ar doripenemas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimas su žiurkėmis rodo, kad doripenemas ir jo metabolitas prasiskverbia į pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Doribax naudą motinai, reikia nuspręsti, ar tęsti ar nutraukti žindymą, ar tęsti ar nutraukti gydymą Doribax.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą gydymo doripenemu poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Vartojant iki 1 g/kg per parą dozes (atsižvelgiant į AUC, ekspozicija mažiausiai lygi ekspozicijai žmogui organizme, vartojant 500 mg dozę kas 8 valandas), doripenemo injekcija į veną nesukėlė nepageidaujamo poveikio bendrajam gydytų žiurkių patinų ir patelių vislumui ar jauniklių vystymuisi po atsivedimo ir reprodukcinei elgsenai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, nesitikima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

II ir III fazės klinikinių Doribax saugumo tyrimų, kuriuose dalyvavo 3142 suaugę pacientai (1817 iš jų vartojo Doribax), duomenimis, vartojant Doribax 500 mg dozę kas 8 valandas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 32 %. Dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą Doribax vartojimas nutrauktas iš viso 0,1 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti Doribax vartojimą, buvo pykinimas (0,1 %), viduriavimas (0,1 %), niežulys (0,1 %), grybelių sukelta vulvos infekcija (0,1 %), kepenų fermentų suaktyvėjimas (0,2 %) ir išbėrimas (0,2 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (10 %), viduriavimas (9 %) ir pykinimas (8 %).

Maždaug 500 pacientų, kurie vartojo 1 g Doribax kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu, vaistinio preparato saugumo savybės atitiko saugumo savybes pacientams, kurie vartojo 500 mg kas 8 valandas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į Doribax, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką, išvardytos toliau pagal dažnį. Vartojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios nustatytos Doribax klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką	
Infekcijos ir infestacijos	Dažni: burnos kandidozė, grybelių sukelta vulvos infekcija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni: trombocitopenija, neutropenija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni: padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Dažnis nežinomas: anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: galvos skausmas. Nedažni: traukuliai (žr. 4.4 skyrių).
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni: flebitas.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni: pykinimas, viduriavimas. Nedažni: <i>C. difficile</i> sukeltas kolitas (žr. 4.4 skyrių).
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni: kepenų fermentų suaktyvėjimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni: niežulys, išbėrimas. Dažnis nežinomas: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas.

4.9 Perdozavimas

I fazės tyrime su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriamos 1 valandos trukmės 2 g doripenemo infuzijos, atliekamos kas 8 valandas per 10–14 dienų laikotarpį, labai dažnai pasireiškė bėrimas (5 iš 8 tiriamųjų). Bėrimas praėjo per 10 dienų po doripenemo vartojimo nutraukimo.

Perdozavimo atveju, Doribax vartojimą reikia nutraukti ir taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą, kol vaistinis preparatas eliminuojamas pro inkstus. Doribax galima pašalinti iš organizmo taikant ilgalaikę pakeičiamąją inkstų terapiją arba atliekant hemodializę (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto, duomenų apie kurio nors iš šių gydymo būdų taikymą perdozavimo atveju nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, karbapenemai, ATC kodas – J01DH04.

Veikimo mechanizmas

Doripenemas yra sintetinis karbapenemų grupės antibakterinis preparatas.

Doripenemas sukelia baktericidinį poveikį, slopindamas bakterijų sienelės biosintezę. Doripenemas inaktyvuoja daug svarbių peniciliną prisijungiančių baltymų (PPB), dėl to slopinama ląstelės sienelės sintezė ir ląstelė žūva.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad doripenemas gali šiek tiek slopinti kitų antibakterinių vaistinių preparatų veikimą arba kiti antibakteriniai vaistiniai preparatai gali šiek tiek slopinti šio vaistinio preparato poveikį. Vartojant kartu su amikacinu ir levofloksacinu, pasireiškė adityvus poveikis arba silpnas sinergizmas *Pseudomonas aeruginosa* atžvilgiu, o vartojant kartu su daptomicinu, linezolidu, levofloksacinu ir vankomicinu, gramteigiamų bakterijų atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Ikiklinikinių farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) tyrimų duomenimis, panašiai kaip ir vartojant kitų beta laktaminių antimikrobinių vaistinių preparatų, laikas, per kurį doripenemo

koncentracija plazmoje viršija minimalią slopinamąją koncentraciją (% T>MSK) infekciją sukėlusio mikroorganizmo atžvilgiu, geriausiai koreliuoja su veiksmingumu. *Monte Carlo* metodu modeliuojant užbaigtų III fazės tyrimų metu gautus sukėlėjų jautrumo rezultatus ir populiacijos FK tyrimų duomenis, nustatyta, kad numatyta 35 % % T>MSK buvo pasiekta daugiau kaip 90 % pacientų, kuriems diagnozuota hospitalinė pneumonija, komplikuota šlapimo takų ar pilvo ertmės infekcija, esant bet kurio laipsnio inkstų funkcijai.

Pailginus doripenemo infuzijos laiką iki 4 valandų, atsirado didžiausia vartotos dozės % T>MSK. Atsižvelgiant į tai, pacientams, kurie serga hospitaline pneumonija, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija, galima skirti 4 valandų infuziją. Sunkiai sergantiems pacientams ir tiems, kurių sutrikęs imuninis atsakas, 4 valandų infuzija gali labiau tikti, kai nustatyta arba numatoma doripenemo MSK nustatytiems ar įtariamais sukėlėjams yra > 0,5 mg/l, kad bent 95 % pacientų būtų pasiekta numatyta 50 % T>MSK (žr. 4.2 skyrių). *Monte Carlo* modeliais patvirtintas tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, gydymas 500 mg dozės 4 valandų infuzijomis kas 8 valandas, kai sukėlėjus taikinius veikianti doripenemo MSK ≤ 4 mg/l.

Atsparumo atsiradimo mechanizmai

Su doripenemu susiję bakterijų atsparumo atsiradimo mechanizmai yra šie: veiklosios medžiagos aktyvumo nuslopinimas, veikiant karbapenemams hidrolizuojantiems fermentams, PPB mutacijos ar įgyti PPB, išorinės membranos pralaidumo sumažėjimas ir aktyvi pernaša iš ląstelės. Doripenemas yra atsparus daugumos beta laktamazių, įskaitant penicilinazes ir cefalosporinazes, kurias gamina gramteigiamos ir gramneigiamos bakterijos, išskyrus palyginti retų karbapenemams hidrolizuojančių beta laktamazių hidrolizuojančiam poveikiui. Kitiems karbapenemams atsparios padermės paprastai turi išreikštą gretutinį atsparumą doripenemui. Meticilinui atsparios stafilokokų rūšys visada turi būti vertinamos kaip atsparios doripenemui. Kaip ir vartojant kitus antimikrobinius vaistinius preparatus, įskaitant karbapenemus, gali atsirasti atsparių bakterijų padermių doripenemui.

Jautrumo duomenys

Europos antimikrobinių vaistinių preparatų jautrumo tyrimų komitetas (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]*) nustatė toliau nurodytas minimalias slopinamąsias koncentracijas (MSK).

Su rūšimi nesusijęs jautrumas	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
Stafilokokai	daroma išvada pagal jautrumą meticilinui
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> rūšys, kitokios nei <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
Enterokokai	„netinkamas taikiny“
<i>Haemophilus</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	PN (patirtis nepakankama)
Anaerobai	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l

Jautrumas

Pasirinktų padermių įgyto atsparumo paplitimas gali skirtis priklausomai nuo geografinės vietos ir laiko, taigi pageidautina atsižvelgti į vietinius duomenis apie atsparumą, ypač gydant sunkias infekcijas. Jeigu dėl vietinio atsparumo paplitimo abejojama, ar vaistinis preparatas veiks bent kelis infekcijos sukėlėjų tipus, būtina eksperto konsultacija.

Europos Sąjungoje nustatyta lokalių karbapenemui atsparių mikroorganizmų infekcijos židinių. Toliau nurodyti tik apytiksliai duomenys apie mikroorganizmų jautrumo arba atsparumo doripenemui tikimybę.

Dažniausiai jautrios rūšys

Gramteigiami aerobai

*Enterococcus faecalis**[§]

Staphylococcus aureus (tik meticilinui jautrios padermės)*[^]

Staphylococcus rūšys (tik meticilinui jautrios padermės)[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus rūšys

Gramneigiami aerobai

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 rūšys

Serratia marcescens

Shigella rūšys

Anaerobai

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas rūšys

Prevotella rūšys

Sutterella wadsworthensis

Rūšys, kurių įgytas atsparumas gali kelti problemų

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter rūšys

Burkholderia cepacia^{§+}

*Pseudomonas aeruginosa**

Iš prigimties atsparūs mikroorganizmai

Gramteigiami aerobai

Enterococcus faecium

Gramneigiami aerobai

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella rūšys

* Rūšys, kurias vaistinis preparatas veikė klinikinių tyrimų metu.

§ Rūšys, kurių jautrumas iš prigimties yra vidutinis.

+ Rūšys, kurių įgytas atsparumas > 50 % yra vienoje arba keliuose šalyse narėse.

^ Manoma, kad visi meticilinui atsparūs stafilokokai yra atsparūs doripenemui.

Klinikinių tyrimų duomenys

Su dirbtine plaučių ventiliacija susijusi pneumonija

Tyrimo, kuriame dalyvavo 233 pacientai, kurie sirgo vėlai prasidėjusia su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija, metu nepavyko įrodyti, kad tiriamasis 7 parų doripenemo kurso (4 valandų trukmės 1 gramo infuzija kas 8 valandas) veiksmingumas yra ekvivalentiškas 10 parų imipenemo / cilastatino kursui (1 valandos trukmės 1 gramo infuzija kas 8 valandas). Be to, pacientams buvo leidžiama gauti specifikuotą papildomą gydymą. Rekomendavus nepriklausomam duomenų stebėjimo komitetui, tyrimas buvo anksti nutrauktas. Klinikinis išgijimas gydymo pabaigoje 10-ąją parą buvo patvirtintas mažesniai skaičiui doripenemo grupės tiriamųjų ketinamų gydyti pacientų pirminėje mikrobiologinėje analizėje (angl., *the primary microbiological intent-to-treat [MITT]*) (45,6 %, palyginti su 56,8 %; 95 % PI: -26,3 %; 3,8 %) ir gretutinėje pirminėje mikrobiologinio įvertinimo analizėje (angl., *the co-primary microbiologically evaluable [ME]*) (49,1 % [28/57], palyginti su 66,1 % [39/59]); 95 % PI -34,7 %; 0,8 %). Remiantis MITT analize, bendrasis mirtingumo dažnis kiekio atžvilgiu dėl visų priežasčių per 28 paras buvo didesnis doripenemu gydytiems tiriamiesiems (21,5 %, palyginti su 14,8 %; 95 % PI: -5,0 %; 18,5 %). Klinikinio išgijimo dažnio skirtumas tarp doripenemo grupės ir imipenemo/cilastatino grupės buvo didesnis pacientams su APACHE indeksu > 15 (16/45 [36 %], lyginant su 23/46 [50 %]) ir *Pseudomonas aeruginosa* infekuotiems pacientams (7/17 [41 %], lyginant su 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tyrimų duomenimis, per 1 valandą suvartojus 500 mg doripenemo, vidutinis doripenemo C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ sveikų tiriamųjų organizme yra atitinkamai maždaug 23 mikrogramai/ml ir 36 mikrogramai •val./ml. Tyrimų duomenimis, per 4 valandas suvartojus 500 mg ar 1 g doripenemo, vidutinis doripenemo C_{max} sveikų tiriamųjų organizme yra atitinkamai maždaug 8 mikrogramai/ml ir 17 mikrogramų/ml, o $AUC_{0-\infty}$ 34 mikrogramai•val./ml ir 68 mikrogramai•val./ml. Pakartotinai kas 8 valandas 7-10 parų į veną infuzuojant 500 mg ar 1 g doripenemo dozes, tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, organizme doripenemas nesikaupė.

Doripenemo vienkartinės dozės farmakokinetika po 4 val. trukmės infuzijos suaugusiesiems, sergantiems cistine fibroze, atitinka farmakokinetiką suaugusiųjų, nesergančių cistine fibroze. Pakankamų ir gerai kontroliuojamų klinikinių tyrimų nustatyti doripenemo saugumą ir veiksmingumą cistine fibroze sergantiems pacientams nėra atlikta.

Pasiskirstymas

Vidutinis doripenemo prisijungimas prie plazmos baltymų yra maždaug 8,1 % ir nepriklauso nuo koncentracijos plazmoje. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis pasiskirstymo tūris yra maždaug 16,8 l, t. y. panašus į už ląstelių esančio skysčio kiekį žmogaus organizme. Doripenemas prasiskverbia į keletą įvairių organizmo skysčių ir audinių, pavyzdžiui, gimdos, retroperitoninį skystį, prostatos audinį, tulžies pūslės audinį ir šlapimą.

Biotransformacija

Doripenemo metabolizmo, kurį daugiausia veikia dehidropeptidazė I, metu atsiranda mikrobiologiniu požiūriu neaktyvus atviro žiedo metabolitas. Mažai doripenemo metabolizuojama arba nėra kiek nemetabolizuojama, veikiant citochromo P450 (CYP450) izofermentams. Tyrimai *in vitro* parodė, kad doripenemas nei slopina, nei sužadina šių CYP izofermentų aktyvumo: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ar 3A4.

Eliminacija

Daugiausia nepakitusio doripenemo eliminuojama pro inkstus. Vidutinis doripenemo galutinis pusinis eliminacijos periodas iš sveikų jaunų suaugusių žmonių plazmos trunka maždaug 1 valandą, klirensas iš plazmos yra maždaug 15,9 l/val. Vidutinis klirensas per inkstus yra 10,3 l/val. Šio rodmens dydis, drauge su reikšmingai sumažėjusia doripenemo eliminacija vartojant kartu probenecidą, rodo, kad

doripenemas eliminuojamas glomerulų filtracijos bei kanalėlių sekrecijos ir reabsorbcijos būdu. Pavartojus vienkartinę 500 mg Doribax dozę, su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos ir atviro žiedo metabolitų pavidalu iš sveikų jaunų suaugusių tiriamųjų organizmo pašalinama atitinkamai 71 % ir 15 % dozės. Iš vienkartinę 500 mg radioaktyviai žymėto doripenemo dozę suvartojusių sveikų jaunų suaugusiųjų organizmo su išmatomis pašalinoma mažiau kaip 1 % bendro radioaktyvumo. Vartojant 500 mg – 2 g vaistinio preparato dozes (kai infuzija į veną atliekama per 1 valandą) ir 500 mg – 1 g vaistinio preparato dozes (kai infuzija į veną atliekama per 4 valandas), doripenemo farmakokinetika yra linijinė.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pavartojus vienkartinę 500 mg Doribax dozę, tiriamųjų, kurie serga lengvu (KrKl 51-79 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 31-50 ml/min.) ir sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu (KrKl \leq 30 ml/min.) organizme doripenemo AUC padidėjo atitinkamai 1,6, 2,8 ir 5,1 karto, palyginti su atitinkamo amžiaus sveikais tiriamaisiais, kurių inkštų funkcija normali (KrKl $>$ 80 ml/min.). Manoma, kad mikrobiologinio poveikio neturinčių atviro žiedo metabolito (doripenemo-M-1) AUC žymiai padidėja pacientų, kurie serga sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su sveikų tiriamųjų. Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, Doribax dozavimą reikia keisti (žr. 4.2 skyrių). Tyrimo, kurio metu 12 tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkštų liga, infuzijos būdu per 1 valandą buvo suleista 500 mg doripenemo dozė, duomenimis, doripenemo ir doripenemo-M-1 sisteminė ekspozicija padidėjo, palyginti su sveikų tiriamųjų. Doripenemo ir doripenemo-M-1 kiekis, kuris pašalinoma per 12 valandų trukmės IVVH seansą, sudarė atitinkamai maždaug 28 % ir 10 % dozės, o per 12 valandų trukmės IVVHDF seansą – atitinkamai maždaug 21 % ir 8 % dozės. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, buvo sukurtos tam, kad būtų galima pasiekti doripenemo sisteminės ekspozicijas, panašias į tiriamųjų, kurių inkštų funkcija yra normali ir kuriems infuzijos būdu per 1 valandą buvo suleista 500 mg doripenemo dozė, siekiant palaikyti didesnes už minimalią slopinamąją koncentraciją (1 mg/l) doripenemo koncentracijas ne mažiau kaip 35 % dozavimo intervalo, ir palaikyti doripenemo ir doripenemo-M-1 metabolito ekspozicijas mažesnes už tas, kurios buvo nustatytos sveikiems tiriamiesiems infuzijos būdu per 1 valandą kas 8 valandas suleidžiant 1 g doripenemo dozę. Šios dozavimo rekomendacijos buvo gautos modeliuojant tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkštų liga ir kuriems buvo taikyta ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, duomenis ir atsižvelgia į galimą karbapenemų klirenso ne per inkstus padidėjimą pacientams su ūminis inkštų funkcijos nepakankamumu, palyginti su pacientais, kuriems yra lėtinis inkštų funkcijos sutrikimas. Doripenemo-M-1 metabolito eliminacija iš pacientų organizmo yra lėta, o pusinis periodas (ir AUC) nebuvo patenkinamai nustatyti. Todėl negalima atmesti, kad pasiekta ekspozicija pacientų, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, organizme bus didesnė nei apskaičiuotoji, ir tokiu būdu didesnė už metabolito ekspozicijas, kurios buvo nustatytos sveikiems tiriamiesiems infuzijos būdu per 1 valandą kas 8 valandas suleidus 1 g doripenemo dozę. Metabolito ekspozicijos padidėjimo pasekmės *in vivo* nėra žinomos, nes trūksta duomenų apie farmakologinį aktyvumą, išskyrus duomenis apie antimikrobinį aktyvumą (žr. 4.4 skyrių). Doripenemo dozę padidinus virš rekomenduojamos dozės taikant ilgalaikę pakeičiamąją inkštų terapiją, doripenemo-M-1 metabolito sisteminė ekspozicija toliau dar padidėja. Klinikinės tokio ekspozicijos padidėjimo pasekmės nežinomos.

Pacientų, kurie serga galutinės stadijos inkštų liga ir kuriems atliekamos hemodializės, organizme doripenemo ir doripenemo-M-1 sisteminė ekspozicija žymiai padidėja, palyginti su sveikų tiriamųjų. Tyrimo, kurio metu šešiams galutinės inkštų ligos stadija sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės, į veną buvo infuzuota vienkartinė 500 mg doripenemo dozė, duomenimis, per 4 valandų trukmės hemodializės seansą iš organizmo pašalinto doripenemo ir doripenemo-M-1 kiekis buvo atitinkamai maždaug 46 % ir 6 % dozės. Duomenų, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas pacientams, kuriems taikomos hemodializės su pertraukomis arba kitokie nei ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija dializės metodai, nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, organizme doripenemo farmakokinetika nenustatyta. Doripenemo metabolizmo kepenyse nenustatyta, taigi nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas veiktų doripenemo farmakokinetiką.

Senyvi asmenys

Atlikus tyrimus su sveikais senyvais vyrais ir moterimis (66-84 metų), įvertinta amžiaus įtaka doripenemo farmakokinetikai. Senyvų suaugusių žmonių organizme doripenemo AUC padidėjo 49 %, palyginti su jaunais suaugusiais. Tokie pokyčiai daugiausia buvo susiję su nuo amžiaus priklausomais inkstų funkcijos pokyčiais. Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, išskyrus vidutinio ir sunkaus inkstų funkcijos nepakankamumo atvejus (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Lyties įtaka doripenemo farmakokinetikai buvo tirta su sveikais vyrais ir moterimis. Doripenemo AUC moterų organizme buvo 13 % didesnė, palyginti su vyrais. Atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

Rasė

Rasės įtaka doripenemo farmakokinetikai buvo įvertinta, atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę. Reikšmingų doripenemo vidutinio klirenso skirtumų skirtingų rasių grupėse nenustatyta, taigi dozės keisti dėl rasės nerekomenduojama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vis dėlto dėl kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų plano bei farmakokinetikos gyvūnų ir žmogaus organizme skirtumų, šių tyrimų metu ilgalaikė ekspozicija gyvūnų organizme nebuvo garantuota.

Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Tačiau šių tyrimų svarba yra ribota, nes tyrimų metu vartojant vaistinio preparato dozę vieną kartą per parą, doripenemo ekspozicija buvo daugiau kaip 10 kartų trumpesnė už vaisto paros ekspoziciją gyvūnų organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.3 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Paruošto tirpalo laikymas

Ištirpinus steriliame injekciniame vandenyje ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, Doribax suspensijos buteliuką prieš sušvirkščiant į infuzijų maišą ir jame praskiedžiant, galima ne ilgiau kaip 1 valandą laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Sušvirkštus į infuzijų maišą, Doribax infuzinį tirpalą laikyti kambario temperatūroje ar šaldytuve reikia ne ilgiau lentelėje nurodyto laiko.

Laikas, per kurį turi būti baigtas Doribax tirpinimas, infuzinio tirpalo paruošimas ir infuzija

Infuzinis tirpalas	Tirpalas laikomas kambario temperatūroje	Tirpalas laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas	12 valandų	72 valandas*
⁺ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas	4 valandas	24 valandas*

* Kai tik vaistinis preparatas išimamas iš šaldytuvo, infuziją reikia baigti per tokį laiką, per kurį vaistinio preparato stabilumas kambario temperatūroje nepakinta, įvertinant bendrą laikymo šaldytuve laiką, laiką, per kurį tirpalas tampa kambario temperatūros, ir infuzijos laiką, kuris turi neviršyti laikymo šaldytuve laiko, per kurį vaistinio preparato stabilumas nepakinta.

⁺ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo vartoti negalima, jeigu infuzija trunka ilgiau kaip 1 valandą.

Anksčiau nurodytoje lentelėje nurodytas laikas, per kurį naudoti paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas ir tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto vaistinio preparato ir infuzinių tirpalų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo skaidraus stiklo buteliukas.

Tiekiamos 10 vaistinio preparato buteliukų kartono dėžutės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienas buteliukas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją Doribax ištirpinamas, o po to, papildomai praskiedus, iš jo paruošiamas infuzinis tirpalas.

250 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 250 mg buteliukus

1. Į 250 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.
2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.
3. Naudojant švirkštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirkšti į infuzijų maišą, kuriame yra 50 ml ar 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo, ir sumaišyti, kad visiškai ištirtų. Turi būti infuzuojamas visas šis tirpalas, kad būtų suvartota visa 250 mg doripenemo dozė.

Doribax infuzinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba skaidrus šiek tiek gelsvas tirpalas. Vaistinio preparato spalvos skirtumai tokiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. liepos 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doribax 500 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra toks doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 500 mg doripenemo.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui (infuziniai milteliai)

Balti ar šiek tiek gelsvai balkšvi kristaliniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Doribax yra skirtas išvardytų infekcijų gydymui suaugusiesiems (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius):

- hospitalinės pneumonijos (įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija);
- komplikuo­tų pilvo ertmės infekcijų;
- komplikuo­tų šlapimo takų infekcijų.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojamos dozės ir vartojimas infekcijos atveju nurodytas toliau esančioje lentelėje.

Infekcija	Dozė	Vartojimo dažnis	Infuzijos trukmė
Hospitalinė pneumonija, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija	500 mg arba 1 g*	kas 8 valandas	1 ar 4 valandas**
Komplikuota pilvo ertmės infekcija	500 mg	kas 8 valandas	1 valanda
Komplikuotos ŠTL, įskaitant pielonefritą	500 mg	kas 8 valandas	1 valanda

* Pacientams, kurių inkstų klirensas yra padidėjęs (ypač tiems, kurių kreatinino klirensas (KrKl) \geq 150 ml/min.) ir (arba) sergantiems infekcinėmis ligomis, kurias sukėlė nefermentuojantys gramneigiami sukėlėjai (tokie, kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.*), galima apsvarstyti 1 g dozės vartojimą kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu. Šis dozavimo planas pagrįstas farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų duomenimis (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

** Daugiausiai atsižvelgiant į farmakokinetiką ir farmakodinamiką, keturių valandų infuzija labiau tinka mažiau jautrių sukėlėjų sukeltai infekcijai (žr. 5.1 skyrių). Šis dozavimo būdas turėtų būti apsvarstytas skiriant gydymą ypatingai sunkių infekcijų atveju.

Gydymo trukmė

Įprastai gydymas doripenemu trunka nuo 5 iki 14 parų ir priklauso nuo ligos sunkumo, kurioje vietoje yra infekcija, infekcijos sukėlėjo ir paciento organizmo klinikinio atsako. Hospitalinės pneumonijos, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija, gydymas įprastai trunka nuo 10 iki 14 parų, ir nefermentuojančiais gramneigiamais sukėlėjais (tokiais, kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.*) užsikrėtusių pacientų gydymo trukmė dažnai būna ties viršutinėmis trukmės ribomis (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu doripenemas buvo vartojamas iki 14 parų, o ilgesnio gydymo saugumas nenustatytas. Pradėjus gydymą doripenemu į veną, kai tik yra nustatomas ligonio būklės pagerėjimas,

toliau gydymas iki gydymo kurso pabaigos gali būti keičiamas į tinkamus geriamuosius vaistinius preparatus.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, išskyrus vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atvejus (žr. skyrelį žemiau „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“ ir 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (t. y. kreatinino klirensas (KrKl) yra nuo > 50 iki ≤80 ml/min.), dozės keisti nebūtina.

Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl yra nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min.), reikia vartoti 250 mg doripenemo dozę kas 8 valandas (žr. 6.6 skyrių). Pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl <30 ml/min.), doripenemo dozė turi būti 250 mg kas 12 valandų (žr. 6.6 skyrių). Panašiai dozė koreguojama ir pacientams, kuriems paskirta 1 g vaistinio preparato dozė kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu (vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas: 500 mg kas 8 valandas; sunkus inkstų pakenkimas: 500 mg kas 12 valandų).

Klinikiniai duomenys apie pacientus, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, yra riboti, ir tokių pacientų organizme yra tikėtinas doripenemo bei jo metabolito (doripenemo-M-1) ekspozicijos padidėjimas, taigi Doribax reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Dozė pacientams, kuriems atliekamos dializės

Doribax dozavimo ir vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, yra pateiktos toliau esančioje lentelėje.

IPIT procedūra	Glomerulų filtracijos greitis	Dozė	Dažnis	Infuzijos trukmė ^{a,b}	Tikslinė koncentracija (MSK)
IVVH	≤ 30 ml/min.	250 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l
IVVHDF	< 5 ml/min.	250 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l
IVVHDF	5-30 ml/min.	500 mg	kas 12 valandų	4 valandos	≤ 1 mg/l

IPIT – ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, IVVH – ilgalaikė venoveninė hemofiltracija, IVVHDF – ilgalaikė venoveninė hemodiafiltracija, MSK – minimali slopinamoji koncentracija.

^a Pacientams, sergantiems ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu, taikant IPIT, reikalinga infuzijos trukmė yra 4 valandos, atsižvelgiant į galimą karbepenemų klirensą ne per inkstus padidėjimą pacientams su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu.

^b Taikant IPIT pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų funkcijos sutrikimu, infuzijos trukmė gali būti 1 arba 4 valandos. Atsižvelgiant daugiausiai į FK/FD, 4 valandų infuzija gali būti tinkamesnė, siekiant per dozavimo intervalą maksimaliai pailginti laiko dalį, kurios metu doripenemo koncentracija plazmoje būna didesnė už minimalią slopinamąją koncentraciją (%T > MSK) (žr. 5.1 skyrių).

Patologinių mikroorganizmų, kurių MSK > 1 mg/l, sukeltų ligų atveju dozavimo rekomendacijos ilgalaikės pakeičiamosios inkstų terapijos taikymui nebuvo nustatytos dėl galimo doripenemo ir doripenemo-M-1 metabolito kaupimosi organizme (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl ribotų klinikinių tyrimų duomenų ir laukiamo doripenemo-M-1 metabolito ekspozicijos padidėjimo pacientus, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, patartina atidžiai stebėti dėl vaistinio preparato saugumo (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų, kad būtų galima pateikti dozės keitimo rekomendacijas pacientams, kuriems atliekamos kitokios rūšies dializės, nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nebūtina.

Vaikų populiacija

Doribax saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Prieš infuzuojant į veną per 1 arba 4 valandas, Doribax reikia ištirpinti ir papildomai praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.

Padidėjęs jautrumas bet kuriems kitiems karbapenemų grupės antibakteriniams vaistiniams preparatams.

Sunkus jautrumo padidėjimas (pvz., anafilaksinė reakcija, sunki odos reakcija) bet kuriems kitiems beta laktaminiams antibakteriniams preparatams (pvz.: penicilinams ar cefalosporinams).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Pasirenkant doripenemą konkrečiam pacientui gydyti, reikia atsižvelgti į tai, ar karbapenemų grupės antibakterinio vaistinio preparato vartojimas yra tinkamas, atsižvelgiant į tokius veiksnius, kaip infekcijos sunkumas, atsparumo kitiems tinkamiems antibakteriniams vaistiniams preparatams paplitimas ir karbapenemui atsparių bakterijų atsiradimo rizika.

Reikėtų atsargiai rinktis antibiotiką ir jo dozę, jei gydomi pacientai, sergantys vėlai prasidėjusia su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija (pasireiškia praėjus > 5 paroms po hospitalizacijos), ir taip pat kitais hospitalinių pneumonijų atvejais, kai yra įtariama arba patvirtinta, kad pneumoniją sukėlė sumažėjusio jautrumo sukėlėjai, tokie kaip *Pseudomonas spp.* ar *Acinetobacter spp.* (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Patvirtintų indikacijų atvejais įtariant ar patvirtinus, kad yra *Pseudomonas aeruginosa* sukeltos infekcijos, gali reikėti kartu vartoti ir aminoglikozido (žr. 4.1 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pacientams, vartojantiems beta laktaminių antibiotikų, pasireiškė sunkių, retkarčiais mirtinų, padidėjusio jautrumo (anafilaksinių) reakcijų. Prieš pradėdant gydymą Doribax, reikia atidžiai išsiaiškinti, ar anksčiau buvo padidėjusio jautrumo reakcijų kitoms šios grupės veikliosioms medžiagoms arba beta laktaminiams antibiotikams. Doribax reikia atsargiai vartoti pacientams, turintiems tokią istoriją. Jeigu pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija į doripenemą, jo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir taikyti atitinkamas priemones. Sunkią ūminę padidėjusio jautrumo (anafilaksinę) reakciją reikia nedelsiant gydyti.

Traukuliai

Buvo pranešimų apie traukulius gydymo karbapenemais, įskaitant doripenemą, metu (žr. skyrių 4.8). Klinikinių tyrimų metu traukuliai vartojant doripenemą dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimų (pvz., insultas arba anksčiau pasireiškę traukuliai), sutrikusi inkstų funkcija ir vartojant didesnes kaip 500 mg dozes.

Pseudomembraninis kolitas

Vartojant Doribax, pasireiškė su *Clostridium difficile* susijęs pseudomembraninis kolitas, kuris gali būti lengvas arba net gyvybei pavojingas. Dėl to svarbu apsvarstyti šią diagnozę pacientams, kuriems vartojant Doribax arba po gydymo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių).

Pernelyg didelis nejautrių bakterijų augimas

Doripenemo, kaip ir kitų antibiotikų, vartojimas susijęs su mažesnio jautrumo padermių atsiradimu ir selekcija. Pacientus gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Jeigu pasireiškia superinfekcija, reikia taikyti tinkamas priemones. Reikia vengti ilgalaikio Doribax vartojimo.

Vaistinio preparato sąveika su valpro rūgštimi

Nerekomenduojama doripenemo vartoti kartu su valpro rūgštimi ar natrio valproatu (žr. 4.5 skyrių).

Pneumonitas vartojant inhaliacijomis

Tyrimų metu inhaliuojant Doribax, pasireiškė pneumonitas. Todėl tokiu būdu vartoti doripenemo negalima.

Ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija

Doripenemo-M-1 metabolito ekspozicija pacientų, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkstų terapija, organizme gali padidėti iki lygmens, apie kurį šiuo metu nėra saugumo duomenų *in vivo*. Metabolitas neturi tikslinio farmakologinio aktyvumo, bet kitas galimas farmakologinis poveikis yra nežinomas. Todėl yra patartinas atidus vaistinio preparato saugumo stebėjimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu gydytų pacientų apibūdinimas

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo hospitaline pneumonija sergantys pacientai (n = 979), duomenimis, 60 % kliniškai vertintų Doribax gydytų pacientų sirgo su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija (DPVSP). Iš jų, 50 % atvejų DPVSP pradžia buvo uždelsta (pasireiškė praėjus penkioms dienoms po dirbtinės ventiliacijos), 54 % atvejų nustatyta daugiau kaip 15 balų pagal II ūminių ir lėtinių sveikatos sutrikimų vertinimo skalę (angl., *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [APACHE]*), o 32 % pacientų kartu vartojo aminoglikozidų (76 % ilgiau kaip 3 paras).

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota komplikantuota pilvo ertmės infekcija (n = 962), duomenimis, tarp mikrobiologiškai vertintų Doribax gydytų pacientų dažniausia infekcijos vieta buvo kirmėlinė atauga (62 %). Iš jų, 51 % atvejų prieš pradedant gydymą diagnozuotas peritonitas. Kiti infekcijos židiniai buvo gaubtinės žarnos prakiurimas (20 %), kompliktuotas cholecistitas (5 %) ir kitų vietų infekcija (14 %). Prieš pradedant gydymą, 11 % atvejų nustatyta daugiau kaip 10 balų pagal APACHE II, 9,5 % atvejų buvo infekcija po operacijos, 27 % vienintelis arba daugybiniai pilvo ertmės abscesai, 4 % kartu diagnozuota bakteriemija.

Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota kompliktuota šlapimo takų infekcija (n = 1 179), duomenimis, 52 % mikrobiologiškai vertintų Doribax gydytų pacientų buvo diagnozuota kompliktuota apatinių šlapimo takų infekcija ir 48 % pielonefritas, iš kurių 16 % atvejų su komplikacijomis. Prieš pradedant gydymą, iš viso 54 % pacientų pasireiškė ilgalaikių komplikacijų, 9 % kartu buvo diagnozuota bakteriemija, o 23 % buvo užsikrėtę levofloksacinui atspariais šlapimo takų infekcijos sukėlėjais.

Pacientų, kurių imunitetas labai nusilpęs, kuriems taikomas imunitetą slopinantis gydymas ir kuriems diagnozuota sunki neutropenija, gydymo patirtis ribota, nes šios populiacijos pacientai į III fazės tyrimus nebuvo įtraukti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Mažai doripenemo metabolizuojama arba nė kiek nemetabolizuojama, veikiant citochromo P450 (CYP450) izofermentams. Tyrimų *in vitro* duomenimis, manoma, kad doripenemas neslopina ir nesužadina CYP450. Taigi, su CYP450 sistema susijusios vaistinių preparatų sąveikos nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Nustatyta, kad, doripenemo vartojant kartu su valpro rūgštimi, reikšmingai sumažėjo ir tapo mažesnė už gydomąją valpro rūgšties koncentracija serume. Dėl valpro rūgšties koncentracijos sumažėjimo gali būti nepakankama priepuolių kontrolė. Tarpusavio sąveikos tyrimo duomenimis, doripenemo pavartojus kartu su valpro rūgštimi, labai sumažėjo valpro rūgšties koncentracija serume (AUC sumažėjo 63 %). Sąveika prasidėjo greitai. Ligoniams buvo skirtos tik keturios doripenemo dozės, todėl negalima atmesti, kad, ilgiau vartojant kartu su doripenemu, valpro rūgšties koncentracija gali dar labiau sumažėti. Taip pat yra pranešimų apie dviejų dienų laikotarpyje įvykusį 60-100 % valpro rūgšties koncentracijos sumažėjimą, vartojant kartu su kitais karbapenemais. Dėl to reikia apsvarstyti gydymo kitokiais antibakteriniais preparatais arba kitokio papildomo prieštraukulinio gydymo galimybes.

Probenecidas konkuruoja su doripenemu inkstų kanalėlių sekrecijos metu ir mažina doripenemo klirenšą per inkstus. Sąveikos tyrimo duomenimis, pavartojus kartu probenecidą, vidutinis doripenemo AUC padidėjo 75 %. Taigi, probenecido vartoti kartu su Doribax nerekomenduojama. Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie daugiausiai eliminuojami sekrecijos kanalėliuose būdu, paneigti negalima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie doripenemo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono ir (arba) vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Doribax nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Nežinoma, ar doripenemas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimas su žiurkėmis rodo, kad doripenemas ir jo metabolitas prasiskverbia į pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Doribax naudą motinai, reikia nuspręsti, ar tęsti ar nutraukti žindymą, ar tęsti ar nutraukti gydymą Doribax.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą gydymo doripenemu poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Vartojant iki 1 g/kg per parą dozes (atsižvelgiant į AUC, ekspozicija mažiausiai lygi ekspozicijai žmogui organizme, vartojant 500 mg dozę kas 8 valandas), doripenemo injekcija į veną nesukėlė nepageidaujamo poveikio bendrajam gydytų žiurkių patinų ir patelių vislumui ar jauniklių vystymuisi po atsivedimo ir reprodukcinei elgsenai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, nesitikima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

II ir III fazės klinikinių Doribax saugumo tyrimų, kuriuose dalyvavo 3142 suaugę pacientai (1817 iš jų vartojo Doribax), duomenimis, vartojant Doribax 500 mg dozę kas 8 valandas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 32 %. Dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą Doribax vartojimas nutrauktas iš viso 0,1 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti Doribax vartojimą, buvo pykinimas (0,1 %), viduriavimas (0,1 %), niežulys (0,1 %), grybelių sukelta vulvos infekcija (0,1 %), kepenų fermentų suaktyvėjimas (0,2 %) ir išbėrimas (0,2 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (10 %), viduriavimas (9 %) ir pykinimas (8 %).

Maždaug 500 pacientų, kurie vartojo 1 g Doribax kas 8 valandas 4 valandas trunkančios infuzijos būdu I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu, vaistinio preparato saugumo savybės atitiko saugumo savybes pacientams, kurie vartojo 500 mg kas 8 valandas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į Doribax, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką, išvardytos toliau pagal dažnį. Vartojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios nustatytos Doribax klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką	
Infekcijos ir infestacijos	Dažni: burnos kandidozė, grybelių sukelta vulvos infekcija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni: trombocitopenija, neutropenija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni: padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Dažnis nežinomas: anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: galvos skausmas. Nedažni: traukuliai (žr. 4.4 skyrių).
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni: flebitas.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni: pykinimas, viduriavimas. Nedažni: <i>C. difficile</i> sukeltas kolitas (žr. 4.4 skyrių).
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni: kepenų fermentų suaktyvėjimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni: niežulys, išbėrimas. Dažnis nežinomas: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas.

4.9 Perdozavimas

I fazės tyrime su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriamos 1 valandos trukmės 2 g doripenemo infuzijos, atliekamos kas 8 valandas per 10–14 dienų laikotarpį, labai dažnai pasireiškė bėrimas (5 iš 8 tiriamųjų). Bėrimas praėjo per 10 dienų po doripenemo vartojimo nutraukimo.

Perdozavimo atveju, Doribax vartojimą reikia nutraukti ir taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą, kol vaistinis preparatas eliminuojamas pro inkstus. Doribax galima pašalinti iš organizmo taikant ilgalaikę pakeičiamąją inkstų terapiją arba atliekant hemodializę (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto, duomenų apie kurio nors iš šių gydymo būdų taikymą perdozavimo atveju nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, karbapenemai, ATC kodas – J01DH04.

Veikimo mechanizmas

Doripenemas yra sintetinis karbapenemų grupės antibakterinis preparatas.

Doripenemas sukelia baktericidinį poveikį, slopindamas bakterijų sienelės biosintezę. Doripenemas inaktyvuoja daug svarbių peniciliną prisijungiančių baltymų (PPB), dėl to slopinama ląstelės sienelės sintezė ir ląstelė žūva.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad doripenemas gali šiek tiek slopinti kitų antibakterinių vaistinių preparatų veikimą arba kiti antibakteriniai vaistiniai preparatai gali šiek tiek slopinti šio vaistinio preparato poveikį. Vartojant kartu su amikacinu ir levofloksacinu, pasireiškė adityvus poveikis arba silpnas sinergizmas *Pseudomonas aeruginosa* atžvilgiu, o vartojant kartu su daptomicinu, linezolidu, levofloksacinu ir vankomicinu, gramteigiamų bakterijų atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Ikiklinikinių farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) tyrimų duomenimis, panašiai kaip ir vartojant kitų beta laktaminių antimikrobinių vaistinių preparatų, laikas, per kurį doripenemo

koncentracija plazmoje viršija minimalią slopinamąją koncentraciją (% T>MSK) infekciją sukėlusio mikroorganizmo atžvilgiu, geriausiai koreliuoja su veiksmingumu. *Monte Carlo* metodu modeliuojant užbaigtų III fazės tyrimų metu gautus sukėlėjų jautrumo rezultatus ir populiacijos FK tyrimų duomenis, nustatyta, kad numatyta 35 % % T>MSK buvo pasiekta daugiau kaip 90 % pacientų, kuriems diagnozuota hospitalinė pneumonija, komplikuota šlapimo takų ar pilvo ertmės infekcija, esant bet kurio laipsnio inkstų funkcijai.

Pailginus dopirenemo infuzijos laiką iki 4 valandų, atsirado didžiausia vartotos dozės % T>MSK. Atsižvelgiant į tai, pacientams, kurie serga hospitaline pneumonija, įskaitant susijusią su dirbtine plaučių ventiliacija, galima skirti 4 valandų infuziją. Sunkiai sergantiems pacientams ir tiems, kurių sutrikęs imuninis atsakas, 4 valandų infuzija gali labiau tikti, kai nustatyta arba numatoma doripenemo MSK nustatytiems ar įtariamais sukėlėjams yra > 0,5 mg/l, kad bent 95 % pacientų būtų pasiekta numatyta 50 % T>MSK (žr. 4.2 skyrių). *Monte Carlo* modeliais patvirtintas tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, gydymas 500 mg dozės 4 valandų infuzijomis kas 8 valandas, kai sukėlėjus taikinius veikianti doripenemo MSK ≤ 4 mg/l.

Atsparumo atsiradimo mechanizmai

Su doripenemu susiję bakterijų atsparumo atsiradimo mechanizmai yra šie: veiklosios medžiagos aktyvumo nuslopinimas, veikiant karbapenemus hidrolizuojantiems fermentams, PPB mutacijos ar įgyti PPB, išorinės membranos pralaidumo sumažėjimas ir aktyvi pernaša iš ląstelės. Doripenemas yra atsparus daugumos beta laktamazių, įskaitant penicilinazes ir cefalosporinazes, kurias gamina gramteigiamos ir gramneigiamos bakterijos, išskyrus palyginti retų karbapenemus hidrolizuojančių beta laktamazių hidrolizuojančiam poveikiui. Kitiems karbapenemams atsparios padermės paprastai turi išreikštą gretutinį atsparumą doripenemui. Meticilinui atsparios stafilokokų rūšys visada turi būti vertinamos kaip atsparios doripenemui. Kaip ir vartojant kitus antimikrobinius vaistinius preparatus, įskaitant karbapenemus, gali atsirasti atsparių bakterijų padermių doripenemui.

Jautrumo duomenys

Europos antimikrobinių vaistinių preparatų jautrumo tyrimų komitetas (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]*) nustatė toliau nurodytas minimalias slopinamąsias koncentracijas (MSK).

Su rūšimi nesusijęs jautrumas	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
Stafilokokai	daroma išvada pagal jautrumą meticilinui
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> rūšys, kitokios nei <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
Enterokokai	„netinkamas taikinyss“
<i>Haemophilus</i> rūšys	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	PN (patirtis nepakankama)
Anaerobai	S ≤1 mg/l ir R >1 mg/l

Jautrumas

Pasirinktų padermių įgyto atsparumo paplitimas gali skirtis priklausomai nuo geografinės vietos ir laiko, taigi pageidautina atsižvelgti į vietinius duomenis apie atsparumą, ypač gydant sunkias infekcijas. Jeigu dėl vietinio atsparumo paplitimo abejojama, ar vaistinis preparatas veiks bent kelis infekcijos sukėlėjų tipus, būtina eksperto konsultacija.

Europos Sąjungoje nustatyta lokalių karbapenemui atsparių mikroorganizmų infekcijos židinių. Toliau nurodyti tik apytiksliai duomenys apie mikroorganizmų jautrumo arba atsparumo doripenemui tikimybę.

Dažniausiai jautrios rūšys

Gramteigiami aerobai

*Enterococcus faecalis**[§]
Staphylococcus aureus (tik meticilinui jautrios padermės)*[^]
Staphylococcus rūšys (tik meticilinui jautrios padermės)[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus rūšys

Gramneigiami aerobai

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 rūšys
Serratia marcescens
Shigella rūšys

Anaerobai

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

Rūšys, kurių įgytas atsparumas gali kelti problemų

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter rūšys
Burkholderia cepacia^{§+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Iš prigimties atsparūs mikroorganizmai

Gramteigiami aerobai

Enterococcus faecium

Gramneigiami aerobai

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella rūšys

* Rūšys, kurias vaistinis preparatas veikė klinikinių tyrimų metu.

§ Rūšys, kurių jautrumas iš prigimties yra vidutinis.

+ Rūšys, kurių įgytas atsparumas > 50 % yra vienoje arba keliuose šalyse narėse.

^ Manoma, kad visi meticilinui atsparūs stafilokokai yra atsparūs doripenemui.

Klinikinių tyrimų duomenys

Su dirbtine plaučių ventiliacija susijusi pneumonija

Tyrimo, kuriame dalyvavo 233 pacientai, kurie sirgo vėlai prasidėjusia su dirbtine plaučių ventiliacija susijusia pneumonija, metu nepavyko įrodyti, kad tiriamasis 7 parų doripenemo kurso (4 valandų trukmės 1 gramo infuzija kas 8 valandas) veiksmingumas yra ekvivalentiškas 10 parų imipenemo / cilastatino kursui (1 valandos trukmės 1 gramo infuzija kas 8 valandas). Be to, pacientams buvo leidžiama gauti specifikuotą papildomą gydymą. Rekomendavus nepriklausomam duomenų stebėjimo komitetui, tyrimas buvo anksti nutrauktas. Klinikinis išgijimas gydymo pabaigoje 10-ąją parą buvo patvirtintas mažesniai skaičiui doripenemo grupės tiriamųjų ketinamų gydyti pacientų pirminėje mikrobiologinėje analizėje (angl., *the primary microbiological intent-to-treat [MITT]*) (45,6 %, palyginti su 56,8 %; 95 % PI: -26,3 %; 3,8 %) ir gretutinėje pirminėje mikrobiologinio įvertinimo analizėje (angl., *the co-primary microbiologically evaluable [ME]*) (49,1 % [28/57], palyginti su 66,1 % [39/59]); 95 % PI -34,7 %; 0,8 %). Remiantis MITT analize, bendrasis mirtingumo dažnis kiekio atžvilgiu dėl visų priežasčių per 28 paras buvo didesnis doripenemu gydytiems tiriamiesiems (21,5 %, palyginti su 14,8 %; 95 % PI: -5,0 %; 18,5 %). Klinikinio išgijimo dažnio skirtumas tarp doripenemo grupės ir imipenemo/cilastatino grupės buvo didesnis pacientams su APACHE indeksu > 15 (16/45 [36 %], lyginant su 23/46 [50 %]) ir *Pseudomonas aeruginosa* infekuotiems pacientams (7/17 [41 %], lyginant su 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tyrimų duomenimis, per 1 valandą suvartojus 500 mg doripenemo, vidutinis doripenemo C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ sveikų tiriamųjų organizme yra atitinkamai maždaug 23 mikrogramai/ml ir 36 mikrogramai •val./ml. Tyrimų duomenimis, per 4 valandas suvartojus 500 mg ar 1 g doripenemo, vidutinis doripenemo C_{max} sveikų tiriamųjų organizme yra atitinkamai maždaug 8 mikrogramai/ml ir 17 mikrogramų/ml, o $AUC_{0-\infty}$ 34 mikrogramai•val./ml ir 68 mikrogramai•val./ml. Pakartotinai kas 8 valandas 7-10 parų į veną infuzuojant 500 mg ar 1 g doripenemo dozes, tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, organizme doripenemas nesikaupė.

Doripenemo vienkartinės dozės farmakokinetika po 4 val. trukmės infuzijos suaugusiesiems, sergantiems cistine fibroze, atitinka farmakokinetiką suaugusiųjų, nesergančių cistine fibroze. Pakankamų ir gerai kontroliuojamų klinikinių tyrimų nustatyti doripenemo saugumą ir veiksmingumą cistine fibroze sergantiems pacientams nėra atlikta.

Pasiskirstymas

Vidutinis doripenemo prisijungimas prie plazmos baltymų yra maždaug 8,1 % ir nepriklauso nuo koncentracijos plazmoje. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis pasiskirstymo tūris yra maždaug 16,8 l, t. y. panašus į už ląstelių esančio skysčio kiekį žmogaus organizme. Doripenemas prasiskverbia į keletą įvairių organizmo skysčių ir audinių, pavyzdžiui, gimdos, retroperitoninį skystį, prostatos audinį, tulžies pūslės audinį ir šlapimą.

Biotransformacija

Doripenemo metabolizmo, kurį daugiausia veikia dehidropeptidazė I, metu atsiranda mikrobiologiniu požiūriu neaktyvus atviro žiedo metabolitas. Mažai doripenemo metabolizuojama arba nėra kiek nemetabolizuojama, veikiant citochromo P450 (CYP450) izofermentams. Tyrimai *in vitro* parodė, kad doripenemas nei slopina, nei sužadina šių CYP izofermentų aktyvumo: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ar 3A4.

Eliminacija

Daugiausia nepakitusio doripenemo eliminuojama pro inkstus. Vidutinis doripenemo galutinis pusinis eliminacijos periodas iš sveikų jaunų suaugusių žmonių plazmos trunka maždaug 1 valandą, klirensas iš plazmos yra maždaug 15,9 l/val. Vidutinis klirensas per inkstus yra 10,3 l/val. Šio rodmens dydis, drauge su reikšmingai sumažėjusia doripenemo eliminacija vartojant kartu probenecidą, rodo, kad

doripenemas eliminuojamas glomerulų filtracijos bei kanalėlių sekrecijos ir reabsorbcijos būdu. Pavartojus vienkartinę 500 mg Doribax dozę, su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos ir atviro žiedo metabolitų pavidalu iš sveikų jaunų suaugusių tiriamųjų organizmo pašalinama atitinkamai 71 % ir 15 % dozės. Iš vienkartinę 500 mg radioaktyviai žymėto doripenemo dozę suvartojusių sveikų jaunų suaugusiųjų organizmo su išmatomis pašalinoma mažiau kaip 1 % bendro radioaktyvumo. Vartojant 500 mg – 2 g vaistinio preparato dozes (kai infuzija į veną atliekama per 1 valandą) ir 500 mg – 1 g vaistinio preparato dozes (kai infuzija į veną atliekama per 4 valandas), doripenemo farmakokinetika yra linijinė.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pavartojus vienkartinę 500 mg Doribax dozę, tiriamųjų, kurie serga lengvu (KrKl 51-79 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 31-50 ml/min.) ir sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu (KrKl \leq 30 ml/min.) organizme doripenemo AUC padidėjo atitinkamai 1,6, 2,8 ir 5,1 karto, palyginti su atitinkamo amžiaus sveikais tiriamaisiais, kurių inkštų funkcija normali (KrKl $>$ 80 ml/min.). Manoma, kad mikrobiologinio poveikio neturinčių atviro žiedo metabolito (doripenemo-M-1) AUC žymiai padidėja pacientų, kurie serga sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su sveikų tiriamųjų. Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, Doribax dozavimą reikia keisti (žr. 4.2 skyrių). Tyrimo, kurio metu 12 tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkštų liga, infuzijos būdu per 1 valandą buvo suleista 500 mg doripenemo dozė, duomenimis, doripenemo ir doripenemo-M-1 sisteminė ekspozicija padidėjo, palyginti su sveikų tiriamųjų. Doripenemo ir doripenemo-M-1 kiekis, kuris pašalinamas per 12 valandų trukmės IVVH seansą, sudarė atitinkamai maždaug 28 % ir 10 % dozės, o per 12 valandų trukmės IVVHDF seansą – atitinkamai maždaug 21 % ir 8 % dozės. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, buvo sukurtos tam, kad būtų galima pasiekti doripenemo sisteminės ekspozicijas, panašias į tiriamųjų, kurių inkštų funkcija yra normali ir kuriems infuzijos būdu per 1 valandą buvo suleista 500 mg doripenemo dozė, siekiant palaikyti didesnes už minimalią slopinamąją koncentraciją (1 mg/l) doripenemo koncentracijas ne mažiau kaip 35 % dozavimo intervalo, ir palaikyti doripenemo ir doripenemo-M-1 metabolito ekspozicijas mažesnes už tas, kurios buvo nustatytos sveikiems tiriamiesiems infuzijos būdu per 1 valandą kas 8 valandas suleidžiant 1 g doripenemo dozę. Šios dozavimo rekomendacijos buvo gautos modeliuojant tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkštų liga ir kuriems buvo taikyta ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, duomenis ir atsižvelgia į galimą karbapenemų klirensą ne per inkstus padidėjimą pacientams su ūminis inkštų funkcijos nepakankamumu, palyginti su pacientais, kuriems yra lėtinis inkštų funkcijos sutrikimas. Doripenemo-M-1 metabolito eliminacija iš pacientų organizmo yra lėta, o pusinis periodas (ir AUC) nebuvo patenkinamai nustatyti. Todėl negalima atmesti, kad pasiekta ekspozicija pacientų, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija, organizme bus didesnė nei apskaičiuotoji, ir tokiu būdu didesnė už metabolito ekspozicijas, kurios buvo nustatytos sveikiems tiriamiesiems infuzijos būdu per 1 valandą kas 8 valandas suleidus 1 g doripenemo dozę. Metabolito ekspozicijos padidėjimo pasekmės *in vivo* nėra žinomos, nes trūksta duomenų apie farmakologinį aktyvumą, išskyrus duomenis apie antimikrobinį aktyvumą (žr. 4.4 skyrių). Doripenemo dozę padidinus virš rekomenduojamos dozės taikant ilgalaikę pakeičiamąją inkštų terapiją, doripenemo-M-1 metabolito sisteminė ekspozicija toliau dar padidėja. Klinikinės tokio ekspozicijos padidėjimo pasekmės nežinomos.

Pacientų, kurie serga galutinės stadijos inkštų liga ir kuriems atliekamos hemodializės, organizme doripenemo ir doripenemo-M-1 sisteminė ekspozicija žymiai padidėja, palyginti su sveikų tiriamųjų. Tyrimo, kurio metu šešiams galutinės inkštų ligos stadija sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės, į veną buvo infuzuota vienkartinė 500 mg doripenemo dozė, duomenimis, per 4 valandų trukmės hemodializės seansą iš organizmo pašalinto doripenemo ir doripenemo-M-1 kiekis buvo atitinkamai maždaug 46 % ir 6 % dozės. Duomenų, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas pacientams, kuriems taikomos hemodializės su pertraukomis arba kitokie nei ilgalaikė pakeičiamoji inkštų terapija dializės metodai, nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, organizme doripenemo farmakokinetika nenustatyta. Doripenemo metabolizmo kepenyse nenustatyta, taigi nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas veiktų doripenemo farmakokinetiką.

Senyvi asmenys

Atlikus tyrimus su sveikais senyvais vyrais ir moterimis (66-84 metų), įvertinta amžiaus įtaka doripenemo farmakokinetikai. Senyvų suaugusių žmonių organizme doripenemo AUC padidėjo 49 %, palyginti su jaunais suaugusiaisiais. Tokie pokyčiai daugiausia buvo susiję su nuo amžiaus priklausomais inkstų funkcijos pokyčiais. Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, išskyrus vidutinio ir sunkaus inkstų funkcijos nepakankamumo atvejus (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Lyties įtaka doripenemo farmakokinetikai buvo tirta su sveikais vyrais ir moterimis. Doripenemo AUC moterų organizme buvo 13 % didesnė, palyginti su vyrais. Atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

Rasė

Rasės įtaka doripenemo farmakokinetikai buvo įvertinta, atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę. Reikšmingų doripenemo vidutinio klirenso skirtumų skirtingų rasių grupėse nenustatyta, taigi dozės keisti dėl rasės nerekomenduojama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vis dėlto dėl kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų plano bei farmakokinetikos gyvūnų ir žmogaus organizme skirtumų, šių tyrimų metu ilgalaikė ekspozicija gyvūnų organizme nebuvo garantuota.

Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Tačiau šių tyrimų svarba yra ribota, nes tyrimų metu vartojant vaistinio preparato dozę vieną kartą per parą, doripenemo ekspozicija buvo daugiau kaip 10 kartų trumpesnė už vaisto paros ekspoziciją gyvūnų organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.3 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Paruošto tirpalo laikymas

Ištirpinus steriliame injekciniame vandenyje ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, Doribax suspensijos buteliuką prieš sušvirkščiant į infuzijų maišą ir jame praskiedžiant, galima ne ilgiau kaip 1 valandą laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Sušvirkštus į infuzijų maišą, Doribax infuzinį tirpalą laikyti kambario temperatūroje ar šaldytuve reikia ne ilgiau lentelėje nurodyto laiko.

Laikas, per kurį turi būti baigtas Doribax tirpinimas, infuzinio tirpalo paruošimas ir infuzija

Infuzinis tirpalas	Tirpalas laikomas kambario temperatūroje	Tirpalas laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas	12 valandų	72 valandas*
⁺ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas	4 valandas	24 valandas*

* Kai tik vaistinis preparatas išimamas iš šaldytuvo, infuziją reikia baigti per tokį laiką, per kurį vaistinio preparato stabilumas kambario temperatūroje nepakinta, įvertinant bendrą laikymo šaldytuve laiką, laiką, per kurį tirpalas tampa kambario temperatūros, ir infuzijos laiką, kuris turi neviršyti laikymo šaldytuve laiko, per kurį vaistinio preparato stabilumas nepakinta.

⁺ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo vartoti negalima, jeigu infuzija trunka ilgiau kaip 1 valandą.

Anksčiau nurodytoje lentelėje nurodytas laikas, per kurį naudoti paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas ir tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto vaistinio preparato ir infuzinių tirpalų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo skaidraus stiklo buteliukas.

Tiekiamos 10 vaistinio preparato buteliukų kartono dėžutės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienas buteliukas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją Doribax ištirpinamas, o po to, papildomai praskiedus, iš jo paruošiamas infuzinis tirpalas.

500 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 500 mg buteliukus

1. Į 500 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.
2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.
3. Naudojant švirkštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirkšti į infuzijų maišą, kuriame yra 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo, ir sumaišyti, kad visiškai ištirptų. Turi būti infuzuojamas visas šis tirpalas, kad būtų suvartota visa 500 mg doripenemo dozė.

250 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 500 mg buteliukus

1. Į 500 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.

2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.
3. Naudojant švirkštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirkšti į infuzijų maišą, kuriame yra 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo, ir sumaišyti, kad visiškai ištirtų.
4. Ištraukti 55 ml šio tirpalo iš infuzijų maišo ir sunaikinti. Turi būti infuzuojamas visas likęs tirpalas, kad būtų suvartota visa 250 mg doripenemo dozė.

Doribax infuzinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba skaidrus šiek tiek gelsvas tirpalas. Vaistinio preparato spalvos skirtumai tokiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. liepos 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Nereikia.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Nereikia.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

Zāles vairs nav reģistrētas

A. ŽENKLINIMAS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Doribax 250 mg milteliai infuziniam tirpalui
doripenemum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra toks doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 250 mg doripenemo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui
10 buteliukų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vieną kartą

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĒS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparats.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informācijas Brailio raštu nepateikti.

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Doribax 250 mg infuziniai milteliai
doripenemum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 250 mg doripenemo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

250 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

i.v.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vieną kartą

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĒS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparats.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Doribax 500 mg milteliai infuziniam tirpalui
doripenemum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra toks doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 500 mg doripenemo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui
10 buteliukų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vieną kartą

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĒS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparats.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informācijas Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doribax 500 mg infuziniai milteliai
doripenemum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 500 mg doripenemo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

500 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

i.v.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vieną kartą

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĒS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/467/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparats.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zāles vairs nav reģistrētas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Zāles vairs nav reģistrētas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Doribax 250 mg milteliai infuziniam tirpalui doripenemas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Doribax ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Doribax
3. Kaip vartoti Doribax
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Doribax
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Doribax ir kam jis vartojamas

Doribax sudėtyje yra veikliosios medžiagos doripenemo. Šis vaistas yra antibiotikas, kuris veikia naikindamas įvairaus tipo bakterijas (mikrobus), kurie sukelia įvairių organizmo vietų infekcijas.

Doribax vartojamas gydyti suaugusius žmones, kurie serga toliau išvardytomis infekcijomis:

- pneumonija (sunki krūtinės ąstos ar plaučių infekcija), kuria užsikrečiama ligoninėje ar panašioje aplinkoje. Tai gali būti ir pneumonija, kuria susergama, taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją;
- šalia skrandžio esančių sričių komplikuotos infekcijos (pilvo infekcijos);
- komplikuotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant inkstų infekcijas ir kraujo užkrėtimo atvejus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Doribax

Doribax vartoti negalima:

- jeigu yra alergija doripenemui;
- jeigu yra alergija kitiems antibiotikams, pavyzdžiui, penicilinams, cefalosporinams ar karbapenemams (kuriais gydomos įvairios infekcijos), nes gali pasireikšti ir alergija Doribax.

Jeigu abejojate, ar yra ši būklė, šio vaisto vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Doribax, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Doribax:

- jeigu sutrikusi inkstų funkcija. Gydytojui gali tekti sumažinti Doribax dozę;
- jeigu pasireiškia viduriavimas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu prieš pradėdami gydymą, gydymo metu arba baigus gydymą Doribax, pasireiškia viduriavimas su krauju. Tai gali sukelti storosios žarnos uždegimas, vadinamas kolitu. **Vartoti vaistą nuo viduriavimo prieš tai nepasitarus su gydytoju draudžiama;**
- jeigu Jums yra centrinės nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui, insultas ar anksčiau pasireiškę traukuliai. Gydant Doribax ir antibiotikais, kurie veikia panašiai kaip Doribax, pasireiškė traukuliai. Antibiotikai, įskaitant Doribax, naikina tam tikras bakterijas, o kitos bakterijos ir

grybeliai gali daugintis sparčiau nei įprasta. Tai vadinama superinfekcija. Gydytojas stebės, ar nepasireiškia pernelyg spartus mikroorganizmų dauginimasis, o prireikus, skirs gydymą.

Doribax negalima inhaliuoti, nes gali pasireikšti plaučių uždegimas (pneumonitas).

Vaikams ir paaugliams

Doribax negalima vartoti vaikams ar paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes nepakanka duomenų, įrodančių, kad Doribax galima saugiai vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Doribax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant išgytus be recepto ar vaistažolių preparatus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **valpro rūgštį arba natrio valproatą** (jais gydoma epilepsija, bipolinis sutrikimas, migrena ar šizofrenija);
 - **probenecidą** (juo gydoma podagra arba šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujyje).
- Gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax kartu su šiais vaistais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant Doribax, pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu esate arba galvojate, kad galite būti nėščia. Gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax;
- jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį. Mažas šio vaisto kiekis prasiskverbia į motinos pieną ir gali veikti kūdikį. Taigi gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neturėtų būti.

3. Kaip vartoti Doribax

Kiek Doribax reikia vartoti

- Gydytojas nustatys tinkamą Doribax dozę ir gydymo trukmę.

Suaugusieji (įskaitant vyresnius kaip 65 metų žmones)

- Įprasta dozė yra 500 mg, kuri kas aštuonias valandas suvartojama per vieną arba keturias valandas.
- Įprasta gydymo trukmė yra nuo 5 iki 14 parų.
- Jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas gali sumažinti Doribax dozę iki 250 mg, kuri kas aštuonias arba dvylika valandų suvartojama per vieną arba keturias valandas.

Kaip vartojamas Doribax

- Doribax paruoš ir lėtai per vieną valandą arba keturias valandas suleis į vieną iš Jūsų venų (toks vartojimo būdas kartais vadinamas lašeline) gydytojas arba slaugytoja.

Ką daryti pavartojus per didelę Doribax dozę?

Tarp perdozavimo simptomų gali būti išbėrimas. Jeigu galvojate, kad buvo suvartota per didelė Doribax dozė, iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Pamiršus pavartoti Doribax

Jeigu galvojate, kad buvo praleista Doribax dozė, iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Svarbu vartoti Doribax tol, kol gydytojas mano, kad tai būtina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių, nedelsiant praneškite savo gydytojui, kadangi Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

- Staigus Jūsų lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas, išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimai. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (anafilaksijos) požymiai ir gali kelti pavojų gyvybei.
- Sunkios odos reakcijos, pasireiškiančios plačiai išplitusiu išbėrimu su odos lupimusi ir burnos, akių bei lyties organų pūslėmis (toksinė epidermio nekrolizė arba Stivenso-Džonsono sindromas).
- Jeigu pasireiškė viduriavimas su krauju prieš gydymą, gydymo metu arba po gydymo Doribax (*Clostridium difficile* kolitas).

Kiti šalutiniai poveikiai

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Išbėrimas, niežulys ar dilgėlinė.
- Viduriavimas.
- Šleikštulys (pykinimas).
- Venos sienelės uždegimas infuzijos į veną (lašelinės) vietoje (flebitas).
- Grybelių sukelta burnos ar makšties infekcija (pienligė).
- Kai kurių kepenų fermentų koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas, dėl to gali padidėti mėlynių atsiradimo ar kraujavimo rizika.
- Baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas, dėl to gali padidėti infekcijos rizika.
- Traukuliai.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

5. Kaip laikyti Doribax

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmi du skaičiai rodo mėnesį, kiti keturi skaičiai - metus. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Doribax sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra doripenemas. Viename buteliuke yra doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 250 mg doripenemo.

Doribax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Doribax yra balti ar šiek tiek gelsvai balkšvi kristaliniai milteliai stiklo buteliukuose. Tiekiamos pakuotės, kuriose yra 10 Doribax buteliukų.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV/SA
Tél/Tel: + 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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vienas buteliukas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją Doribax ištirpinamas, o po to, papildomai praskiedus, iš jo paruošiamas infuzinis tirpalas.

250 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 250 mg buteliukus

1. Į 250 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.
2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.
3. Naudojant švirkštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirkšti į infuzijų maišą, kuriame yra 50 ml ar 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo, ir sumaišyti, kad visiškai ištirtų. Turi būti infuzuojamas visas šis tirpalas, kad būtų suvartota visa 250 mg doripenemo dozė.

Doribax infuzinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis tirpalas arba skaidrus šiek tiek gelsvas tirpalas. Vaistinio preparato spalvos skirtumai tokiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Paruošto tirpalo laikymas

Ištirpinus steriliame injekciniame vandenyje ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, Doribax suspensijos buteliuką prieš sušvirkščiant į infuzijų maišą ir ten praskiedžiant, galima ne ilgiau kaip 1 valandą laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Sušvirkštus į infuzijų maišą, Doribax infuzinį tirpalą laikyti kambario temperatūroje arba šaldytuve reikia ne ilgiau lentelėje nurodyto laiko.

Laikas, per kurį turi būti baigtas Doribax tirpinimas, infuzinio tirpalo paruošimas ir infuzija

Infuzinis tirpalas	Tirpalas laikomas kambario temperatūroje	Tirpalas laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas	12 valandų	72 valandas*
+ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas	4 valandas	24 valandas*

* Kai tik vaistinis preparatas išimamas iš šaldytuvo, infuziją reikia baigti per tokį laiką, per kurį vaistinio preparato stabilumas kambario temperatūroje nepakinta, įvertinant bendrą laikymo šaldytuve laiką, laiką, per kurį tirpalas tampa kambario temperatūros, ir infuzijos laiką, kuris turi neviršyti laikymo šaldytuve laiko, per kurį vaistinio preparato stabilumas nepakinta.

+ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo vartoti negalima, jeigu infuzija trunka ilgiau kaip 1 valandą.

Anksčiau pateiktoje lentelėje nurodytas laikas, per kurį vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas ir tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Doribax 500 mg milteliai infuziniam tirpalui doripenemas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Doribax ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Doribax
3. Kaip vartoti Doribax
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Doribax
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Doribax ir kam jis vartojamas

Doribax sudėtyje yra veikliosios medžiagos doripenemo. Šis vaistas yra antibiotikas, kuris veikia naikindamas įvairaus tipo bakterijas (mikrobus), kurie sukelia įvairių organizmo vietų infekcijas.

Doribax vartojamas gydyti suaugusius žmones, kurie serga toliau išvardytomis infekcijomis:

- pneumonija (sunki krūtinės ąstos ar plaučių infekcija), kuria užsikrečiama ligoninėje ar panašioje aplinkoje. Tai gali būti ir pneumonija, kuria susergama, taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją;
- šalia skrandžio esančių sričių komplikotos infekcijos (pilvo infekcijos);
- komplikotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant inkstų infekcijas ir kraujo užkrėtimo atvejus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Doribax

Doribax vartoti negalima:

- jeigu yra alergija doripenemui;
- jeigu yra alergija kitiems antibiotikams, pavyzdžiui, penicilinams, cefalosporinams ar karbapenemams (kuriais gydamos įvairios infekcijos), nes gali pasireikšti ir alergija Doribax.

Jeigu abejojate, ar yra ši būklė, šio vaisto vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Doribax, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Doribax:

- jeigu sutrikusi inkstų funkcija. Gydytojui gali tekti sumažinti Doribax dozę;
- jeigu pasireiškia viduriavimas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu prieš pradėdami gydymą, gydymo metu arba baigus gydymą Doribax, pasireiškia viduriavimas su krauju. Tai gali sukelti storosios žarnos uždegimas, vadinamas kolitu. **Vartoti vaistą nuo viduriavimo prieš tai nepasitarus su gydytoju draudžiama;**
- jeigu Jums yra centrinės nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui, insultas ar anksčiau pasireiškę traukuliai. Gydant Doribax ir antibiotikais, kurie veikia panašiai kaip Doribax, pasireiškė traukuliai. Antibiotikai, įskaitant Doribax, naikina tam tikras bakterijas, o kitos bakterijos ir

grybeliai gali daugintis sparčiau nei įprasta. Tai vadinama superinfekcija. Gydytojas stebės, ar nepasireiškia pernelyg spartus mikroorganizmų dauginimasis, o prireikus, skirs gydymą.

Doribax negalima inhaliuoti, nes gali pasireikšti plaučių uždegimas (pneumonitas).

Vaikams ir paaugliams

Doribax negalima vartoti vaikams ar paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes nepakanka duomenų, įrodančių, kad Doribax galima saugiai vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Doribax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant išgytus be recepto ar vaistažolių preparatus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **valpro rūgštį arba natrio valproatą** (jais gydoma epilepsija, bipolinis sutrikimas, migrena ar šizofrenija);
 - **probenecidą** (juo gydoma podagra arba šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujyje).
- Gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax kartu su šiais vaistais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant Doribax, pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu esate arba galvojate, kad galite būti nėščia. Gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax;
- jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį. Mažas šio vaisto kiekis prasiskverbia į motinos pieną ir gali veikti kūdikį. Taigi gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Doribax žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Doribax poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neturėtų būti.

3. Kaip vartoti Doribax

Kiek Doribax reikia vartoti

- Gydytojas nustatys tinkamą Doribax dozę ir gydymo trukmę.

Suaugusieji (įskaitant vyresnius kaip 65 metų žmones)

- Įprasta dozė yra 500 mg, kuri kas aštuonias valandas suvartojama per vieną arba keturias valandas.
- Įprasta gydymo trukmė yra nuo 5 iki 14 parų.
- Jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas gali sumažinti Doribax dozę iki 250 mg, kuri kas aštuonias arba dvylika valandų suvartojama per vieną arba keturias valandas.

Kaip vartojamas Doribax

- Doribax paruoš ir lėtai per vieną valandą arba keturias valandas infuzuos į vieną iš Jūsų venų (toks vartojimo būdas kartais vadinamas lašeline) gydytojas arba slaugytoja.

Ką daryti pavartojus per didelę Doribax dozę?

Tarp perdozavimo simptomų gali būti išbėrimas. Jeigu galvojate, kad buvo suvartota per didelė Doribax dozė, iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Pamiršus pavartoti Doribax

Jeigu galvojate, kad buvo praleista Doribax dozė, iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Svarbu vartoti Doribax tol, kol gydytojas mano, kad tai būtina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių, nedelsiant praneškite savo gydytojui, kadangi Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

- Staigus Jūsų lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas, išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimai. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (anafilaksijos) požymiai ir gali kelti pavojų gyvybei.
- Sunkios odos reakcijos, pasireiškiančios plačiai išplitusiu išbėrimu su odos lupimusi ir burnos, akių bei lyties organų pūslėmis (toksinė epidermio nekrolizė arba Stivenso-Džonsono sindromas).
- Jeigu pasireiškė viduriavimas su krauju prieš gydymą, gydymo metu arba po gydymo Doribax (*Clostridium difficile* kolitas).

Kiti šalutiniai poveikiai

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Išbėrimas, niežulys ar dilgėlinė.
- Viduriavimas.
- Šleikštulys (pykinimas).
- Venos sienelės uždegimas infuzijos į veną (lašelinės) vietoje (flebitas).
- Grybelių sukelta burnos ar makšties infekcija (pienligė).
- Kai kurių kepenų fermentų koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas, dėl to gali padidėti mėlynių atsiradimo ar kraujavimo rizika.
- Baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas, dėl to gali padidėti infekcijos rizika.
- Traukuliai.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

5. Kaip laikyti Doribax

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmi du skaičiai rodo mėnesį, kiti keturi skaičiai - metus. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Doribax sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra doripenemas. Viename buteliuke yra doripenemo monohidrato kiekis, kuris atitinka 500 mg doripenemo.

Doribax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Doribax yra balti ar šiek tiek gelsvai balkšvi kristaliniai milteliai stiklo buteliukuose. Tiekiamos pakuotės, kuriose yra 10 Doribax buteliukų.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV/SA
Tél/Tel: + 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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vienas buteliukas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją Doribax ištirpinamas, o po to, papildomai praskiedus, iš jo paruošiamas infuzinis tirpalas.

500 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 500 mg buteliukus

1. Į 500 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.
2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.
3. Naudojant švirkštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirkšti į infuzijų maišą, kuriame yra 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo, ir sumaišyti, kad visiškai ištirptų. Turi būti infuzuojamas visas šis tirpalas, kad būtų suvartota visa 500 mg doripenemo dozė.

250 mg dozės infuzinio tirpalo paruošimas, naudojant 500 mg buteliukus

1. Į 500 mg buteliuką sušvirkšti 10 ml sterilaus injekcinio vandens ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir pakratyti, kad susidarytų suspensija.
2. Apžiūrėti, ar suspensijoje nėra šalutinių dalelių. Pastaba: suspensijos negalima iš karto infuzuoti.

3. Naudojant švirškštą ir adatą, ištraukti suspensiją ir sušvirškšti į infuzijų maišą, kuriame yra 100 ml arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo ir sumaišyti, kad visiškai ištirtų.
4. Ištraukti 55 ml šio tirpalo iš infuzijų maišo ir sunaikinti. Turi būti infuzuojamas visas likęs tirpalas, kad būtų suvartota visa 250 mg doripenemo dozė.

Doribax infuzinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis tirpalas arba skaidrus šiek tiek gelsvas tirpalas. Vaistinio preparato spalvos skirtumai tokiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Paruošto tirpalo laikymas

Ištirpinus steriliame injekciniame vandenyje ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, Doribax suspensijos buteliuką prieš sušvirškšiant į infuzijų maišą ir ten praskiedžiant, galima ne ilgiau kaip 1 valandą laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Sušvirškštus į infuzijų maišą, Doribax infuzinį tirpalą laikyti kambario temperatūroje arba šaldytuve reikia ne ilgiau lentelėje nurodyto laiko.

Laikas, per kurį turi būti baigtas Doribax tirpinimas, infuzinio tirpalo paruošimas ir infuzija

Infuzinis tirpalas	Tirpalas laikomas kambario temperatūroje	Tirpalas laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas	12 valandų	72 valandas*
+ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas	4 valandas	24 valandas*

* Kai tik vaistinis preparatas išimamas iš šaldytuvo, infuziją reikia baigti per tokį laiką, per kurį vaistinio preparato stabilumas kambario temperatūroje nepakinta, įvertinant bendrą laikymo šaldytuve laiką, laiką, per kurį tirpalas tampa kambario temperatūros, ir infuzijos laiką, kuris turi neviršyti laikymo šaldytuve laiko, per kurį vaistinio preparato stabilumas nepakinta.

+ 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo vartoti negalima, jeigu infuzija trunka ilgiau kaip 1 valandą.

Anksčiau pateiktoje lentelėje nurodytas laikas, per kurį vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas ir tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.