

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doribax 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 250 mg dorypenemu).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do infuzji).

Krystaliczny proszek barwy od białej do lekko żółtawej złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doribax przeznaczony jest do leczenia następujących zakażeń u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- wewnątrzszpitalne zapalenie płuc (w tym respiratorowe zapalenie płuc);
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne;
- powikłane zakażenia dróg moczowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W tabeli poniżej podano zalecane dawki i schematy podawania według rodzaju zakażenia:

Zakażenie	Dawka	Częstość podawania	Czas trwania infuzji
Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc	500 mg lub 1 g *	co 8 godz.	1 lub 4 godziny**
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	500 mg	co 8 godz.	1 godzina
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg	co 8 godz.	1 godzina

* Można rozważyć podawanie 1 g co 8 godzin w infuzji trwającej cztery godziny u pacjentów ze zwiększonym kliresem nerkowym [szczególnie u pacjentów z kliresem kreatyniny (CrCl) \geq 150 ml/min] i (lub) zakażonych mniej wrażliwymi patogenami (np. *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.*). Ten schemat dawkowania oparto na danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

** Biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez cztery godziny może być bardziej odpowiednie w zakażeniach wywołanych przez mniej wrażliwe patogeny (patrz punkt 5.1). Ten schemat dawkowania należy również brać pod uwagę w przypadkach szczególnie ciężkich zakażeń.

Czas trwania leczenia

Leczenie dorypenemem trwa zazwyczaj od 5 do 14 dni i zależy od ciężkości objawów, miejsca zakażenia, rodzaju patogenu oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. U pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, w tym z respiratorowym zapaleniem płuc, leczenie trwa zazwyczaj 10 do 14 dni, a u pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez niefermentujące bakterie Gram-ujemnymi (np. *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.*) często mieści się w jego górnym zakresie (patrz punkt 5.1).

Dorypenem był podawany w trakcie badań klinicznych do 14 dni i bezpieczeństwo dłuższej trwających terapii nie zostało określone. Po rozpoczęciu leczenia dorypenemem w postaci dożylniej i uzyskaniu poprawy klinicznej możliwa jest zmiana na odpowiednią terapię doustną w celu dokończenia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz niżej *Zaburzenia czynności nerek* oraz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek, jeśli klirens kreatyniny (CrCl) wynosi od > 50 do ≤ 80 ml/min.

Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ – ≤ 50 ml/min) dorypenem należy podawać w dawce 250 mg co 8 godzin (patrz punkt 6.6). Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) należy podawać dorypenem w dawce 250 mg co 12 godzin (patrz punkt 6.6). U pacjentów, u których zalecana dawka wynosi 1 g co 8 godzin w trwającej 4 godziny infuzji, dawkę należy podobnie zmodyfikować (umiarkowane zaburzenia czynności nerek: 500 mg co 8 godzin; ciężkie zaburzenia czynności nerek: 500 mg co 12 godzin).

Ze względu na ograniczone dane kliniczne i spodziewane zwiększenie narażenia na dorypenem i jego metabolit (dorypenem-M-1) produkt Doribax należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów dializowanych

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania i podawania produktu leczniczego Doribax u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej.

Procedura CRRT	Przesączanie kłębuszkowe	Dawka	Częstość	Czas trwania infuzji ^{a,b}	Stężenie docelowe (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l

CRRT: ciągła terapia nerkozastępcza (ang. *continuous renal replacement therapy*); CVVH: ciągła żylna-żylna hemofiltracja (ang. *continuous venovenous haemofiltration*); CVVHDF: ciągła żylna-żylna hemodiafiltracja (ang. *continuous venovenous haemodiafiltration*); MIC: minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration*)

^a U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek stosujących CRRT konieczne jest podawanie w infuzji trwającej 4 godziny, uwzględniając możliwość zwiększenia nienerkowego klirensu karbapenemów u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

^b Pacjentom z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, poddawanych CRRT, można podawać infuzje trwające albo godzinę, albo 4 godziny. Biorąc pod uwagę głównie dane farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez 4 godziny może być bardziej odpowiednie w celu zmaksymalizowania odsetka czasu, kiedy stężenie dorypenemu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($\%t > \text{MIC}$), (patrz punkt 5.1).

Nie ustalono zaleceń dawkowania podczas stosowania ciągłej terapii nerkozastępczej, jeśli MIC patogenu > 1 mg/l, ze względu na możliwą kumulację dorypenemu i jego metabolitu, dorypenemu-M-1 (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zaleca się szczególne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej, ze względu na ograniczone dane i przypuszczalnie zwiększone narażenie na metabolit dorypenemu-M-1 (patrz punkt 4.4).

Nie ma wystarczających danych, by stworzyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów poddawanych dializom innego rodzaju (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Doribax u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Przed podaniem infuzji dożylniej, trwającej 1 lub 4 godziny, produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wybierając dorypenem dla konkretnego pacjenta, należy wziąć pod uwagę celowość zastosowania produktu z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak: ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko wyodrębnienia się bakterii opornych na karbapenemy.

Należy zachować ostrożność, dobierając antybiotyk i dawkę w leczeniu pacjentów z późno rozwijającym się respiratorowym zapaleniem płuc (> 5 dni hospitalizacji) i w innych przypadkach wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc, gdy podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez patogeny o zmniejszonej wrażliwości, takie jak *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W zatwierdzonych wskazaniach może być wskazane jednoczesne zastosowanie aminoglikozydów, gdy podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* (patrz punkt 4.1).

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne), prowadzące niekiedy do zgonu. Zanim rozpocznie się leczenie produktem Doribax należy zebrać dokładny wywiad dotyczący wcześniejszego występowania reakcji nadwrażliwości po podaniu innych leków z tej grupy lub antybiotyków beta-laktamowych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Doribax u pacjentów, u których w przeszłości takie reakcje występowały. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na dorypenem, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować odpowiednie środki. Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) wymagają natychmiastowej terapii ratunkowej.

Napady drgawkowe

Podczas stosowania leków z grupy karbapenemów, w tym dorypenemu, notowano występowanie napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych dorypenemu napady drgawkowe występowały najczęściej u pacjentów ze współistniejącymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (np.: udar lub drgawki w wywiadzie), u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz podczas stosowania dawek większych niż 500 mg.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Po zastosowaniu produktu Doribax zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit, wywołanego przez *Clostridium difficile*, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Należy zatem wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka podczas lub wkrótce po zakończeniu stosowania produktu Doribax (patrz punkt 4.8).

Przerost niewrażliwych bakterii

Stosowanie dorypenemu, podobnie jak innych antybiotyków, może prowadzić do pojawienia się i wyselekcjonowania szczepów o mniejszej wrażliwości. Pacjentów należy uważnie kontrolować podczas leczenia. Jeśli wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie kroki. Należy unikać długotrwałego stosowania produktu Doribax.

Interakcja z kwasem walproinowym

Nie zaleca się równoczesnego stosowania dorypenemu i kwasu walproinowego (walproinianu sodu) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie płuc po inhalacji

Podczas doświadczalnego podawania produktu Doribax w inhalacji wystąpiło zapalenie płuc. Dlatego nie należy podawać dorypenemu tą drogą.

Ciągła terapia nerkozastępcza

Narażenie na metabolit dorypenem-M-1 u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej może zwiększać się do poziomów, w których nie są aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa *in vivo*. Metabolit nie wykazuje docelowej aktywności farmakologicznej, a inne możliwe działania farmakologiczne są nieznanne. Dlatego zaleca się dokładne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Opis populacji pacjentów leczonych w badaniach klinicznych

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (N=979), 60% otrzymujących Doribax pacjentów, którzy spełniali kliniczne kryteria badania, stanowili pacjenci z respiratorowym zapaleniem płuc (VAP, ang. *ventilator-associated pneumonia*). Spośród tych pacjentów 50% miało późną postać VAP (zdefiniowaną, jako zapalenie płuc występujące po pięciu dniach od rozpoczęcia mechanicznej wentylacji), 54% z nich uzyskało wynik > 15 w skali APACHE (ang. *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II, a 32% otrzymywało jednocześnie aminoglikozydy (76% dłużej niż przez 3 dni).

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными (N=962), najczęstszym miejscem anatomicznym występowania zakażeń u pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, poddanych leczeniu produktem Doribax, był wyrostek robaczkowy (62%). Wśród tych pacjentów 51% miało uogólnione zapalenie otrzewnej zdiagnozowane na początku badania. Inne źródła zakażeń obejmowały: perforację okrężnicy (20%), powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (5%) i zakażenia w innych miejscach (14%). W skali APACHE II 11% pacjentów uzyskało wynik > 10; 9,5% miało zakażenia pooperacyjne, u 27% pacjentów zdiagnozowano pojedyncze lub mnogie ropnie wewnątrzbrzuszne, natomiast u 4% na początku badania występowała jednocześnie bakteriemia.

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (N=1179) 52% pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, otrzymujących Doribax miało powikłane zakażenia dolnych dróg moczowych, natomiast u 48% występowało odmiedniczkowe zapalenie nerek, z czego 16% z powikłaniami. Ogółem, u 54% pacjentów wystąpiły trwałe powikłania, u 9% zdiagnozowano występującą jednocześnie bakteriemie, natomiast u 23% przed rozpoczęciem badania zdiagnozowano zakażenie wywołane przez oporny na działanie lewofloksacyny czynnik chorobotwórczy dróg moczowych.

U pacjentów z ciężkim niedoborem odporności otrzymujących leczenie immunosupresyjne oraz u pacjentów z ciężką neutropenią doświadczenie jest ograniczone ze względu na wykluczenie tej populacji z badań fazy III.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dorypenem jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, że dorypenem będzie hamował czy indukował aktywność cytochromu CYP450. Dlatego nie oczekuje się żadnych interakcji z innymi lekami metabolizowanymi tymi szlakami (patrz punkt 5.2).

Wykazano, że równoczesne podawanie dorypenemu i kwasu walproinowego istotnie zmniejsza stężenie kwasu walproinowego w surowicy do wartości poniżej zakresu terapeutycznego. Zmniejszone stężenia kwasu walproinowego mogą prowadzić do niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych. W badaniu oceniającym interakcje stężenia kwasu walproinowego w surowicy były znacznie zmniejszone (AUC zmniejszone o 63%) po równoczesnym podaniu dorypenemu i kwasu walproinowego. Skutek tej interakcji był widoczny szybko. Ponieważ pacjenci otrzymali tylko cztery dawki dorypenemu, nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego podczas dłuższego równoczesnego stosowania tych leków.

Notowano także zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego o 60-100% po około dwóch dniach, gdy podawany był on z innymi karbapenemami. W związku z tym, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwbakteryjne lub dodatkową terapię przeciwdrgawkową.

Probenecyd konkuruje z dorypenemem podczas wydzielania w kanalikach nerkowych i powoduje zmniejszenie klirensu nerkowego dorypenemu. W badaniu interakcji średnia wartość pola pod krzywą (AUC) zwiększyła się o 75% w trakcie jednoczesnego podawania probenecydu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania probenecydu i produktu Doribax. Nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi usuwanymi w procesie wydzielania w kanalikach nerkowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dorypenemu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Doribax nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorypenem przenika do mleka ludzkiego. Wyniki badań na szczurach wykazały, że dorypenem i jego metabolity przenikają do mleka. Decyzję dotyczącą kontynuacji (przerwania) karmienia piersią lub kontynuacji (przerwania) leczenia produktem Doribax należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści wynikających dla matki z leczenia produktem Doribax.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu leczenia dorypenemem na płodność kobiet lub mężczyzn. Dożylne wstrzyknięcia dorypenemu w dawkach do 1 g/kg/dobę (AUC co najmniej odpowiadające ekspozycji u ludzi podczas podawania dawki 500 mg co 8 godzin) nie wpływały niekorzystnie na ogólną płodność samców i samic szczurów ani na rozwój pourodzeniowy czy zdolność do reprodukcji u potomstwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Doribax na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie przewiduje się, aby produkt Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U 32% spośród 3142 dorosłych pacjentów (1817 z nich otrzymywało Doribax), uczestniczących w badaniach klinicznych fazy II i III oceniających bezpieczeństwo stosowania leku, występowały działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Doribax w dawce 500 mg co 8 godzin. U 0,1% pacjentów przerwano stosowanie produktu Doribax z powodu wystąpienia niepożądanego działania leku. Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania produktu Doribax stanowiły: nudności (0,1%), biegunka (0,1%), świąd (0,1%), zakażenia grzybicze sromu (0,1%),

zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (0,2%) i wysypka (0,2%). Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi były: ból głowy (10%), biegunka (9%) i nudności (8%).

Profil bezpieczeństwa oceniony w badaniach klinicznych I, II i III fazy u około 500 pacjentów, którzy otrzymywali Doribax w dawce 1 g podawanej co 8 godzin w infuzji dożylniej trwającej 4 godziny, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących dawkę 500 mg co 8 godzin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu Doribax do obrotu, przedstawiono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu Doribax do obrotu	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze sromu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4) Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy Niezbyt często: drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Często: zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: nudności, biegunka Niezbyt często: zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>C. difficile</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd, wysypka Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

4.9 Przedawkowanie

Bardzo dużą częstość występowania wysypki (u 5 z 8 osób) stwierdzono w badaniach fazy I u zdrowych osób otrzymujących dorypenem w dawce 2 g podawanej co 8 godzin w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę przez okres 10 do 14 dni. Wysypka ustąpiła w ciągu 10 dni od przerwania podawania dorypenemu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie produktu Doribax i zastosować ogólne leczenie wspomagające, do czasu wydalenia leku przez nerki. Doribax może być usunięty podczas ciągłej terapii nerkozastępczej lub hemodializy (patrz punkt 5.2). Jednak nie są dostępne żadne informacje na temat zastosowania tych metod w leczeniu przedawkowania leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, karbapenemy, kod ATC: J01DH04.

Mechanizm działania

Dorypenem jest syntetycznym antybiotykiem z grupy karbapenemów.

Działanie dorypenemu polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Dorypenem inaktywuje wiele podstawowych białek wiążących penicyliny (PBP, ang. *penicillin-binding proteins*), w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy ścian komórkowych, a następnie śmierci komórki.

In vitro wykazano nieznaczne wzajemne działanie antagonistyczne dorypenemu i innych antybiotyków. Zaobserwowano działanie addycyjne lub słabe działanie synergiczne z amikacyną i lewofloksacyną na *Pseudomonas aeruginosa*, a także z daptomycyną, linezolidem, lewofloksacyną i wankomycyną na bakterie Gram-dodatnie.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, w przedklinicznych badaniach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) wykazano, że najlepsza korelacja skuteczności dorypenemu występuje z czasem, w którym stężenie leku w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące (%T>MIC) rozwój drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Wyniki badań fazy III i danych z farmakokinetyki populacyjnej posłużyły do symulacji Monte Carlo, które wykazały, że docelową wartość %T>MIC, wynoszącą 35%, uzyskano u ponad 90% pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, powikłanymi zakażeniami dróg moczowych i jamy brzusznej, z czynnością nerek dowolnego stopnia.

Wydłużenie czasu infuzji dorypenemu do 4 godzin zwiększa wartość %T>MIC dla danej dawki i jest to podstawą opcjonalnego podawania infuzji 4-godzinnych u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, w tym respiratorowym zapaleniem płuc. U ciężko chorych pacjentów oraz u pacjentów z osłabioną odpornością 4-godzinny czas infuzji może być bardziej odpowiedni, jeśli wykazano lub oczekuje się, że wartość MIC dorypenemu dla znanego lub prawdopodobnego patogenu (patogenów), ma wartość > 0,5 mg/l w celu osiągnięcia docelowo 50% T>MIC u co najmniej 95% pacjentów (patrz punkt 4.2). Symulacje Monte Carlo dostarczyły danych przemawiających za słusznością stosowania 4-godzinnych infuzji po 500 mg co 8 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w przypadku patogenów, dla których wartość MIC dorypenemu wynosi ≤ 4 mg/l.

Mechanizmy powstawania oporności

Mechanizmy rozwoju oporności bakterii na dorypenem polegają na inaktywacji leku przez enzymy hydrolizujące karbapenemy, występowaniu zmutowanych lub nabytych białek wiążących penicyliny, zmniejszeniu przepuszczalności zewnętrznej błony komórkowej oraz zwiększeniu aktywnego wypływu z komórki. Dorypenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym także penicylinazy i cefalosporynazy wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Gatunki odporne na inne karbapenemy wykazują zwykle równocześnie oporność na dorypenem. Gronkowce metycylooporne należy zawsze uznawać jako odporne na dorypenem. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, w tym karbapenemów, dorypenem powodował wyselekcjonowanie szczepów bakterii niewrażliwych na jego działanie.

Punkty graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC), określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), są następujące:

Bez odniesienia do gatunku	S (wrażliwe) ≤ 1 mg/l i R (oporne) > 4 mg/l
Gronkowce	wnioskowane z punktów granicznych metycyliny
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. inne niż <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
Enterokoki	“niewłaściwy cel”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l

N. gonorrhoeae
Bakterie beztlenowe

IE (niewystarczające dane)
 $S \leq 1 \text{ mg/l}$ i $R > 1 \text{ mg/l}$

Wrażliwość drobnoustrojów

Rozkład profilu oporności nabytej danych gatunków drobnoustrojów może wykazywać zmienność w zależności od czasu i regionu geograficznego, dlatego zaleca się uwzględnienie lokalnych danych dotyczących oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, szczególnie jeśli skuteczność leku budzi wątpliwości w przypadku co najmniej niektórych rodzajów zakażeń ze względu na dużą lokalną częstość występowania opornych drobnoustrojów.

Na terenie Unii Europejskiej zgłaszano występowanie lokalnych skupisk zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje odporne na karbapenemy. Informacje podane poniżej zawierają przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości drobnoustrojów na dorypenem.

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**^s
Staphylococcus aureus (tylko szczepy metycylinowrażliwe)*[^]
Staphylococcus spp. (tylko szczepy metycylinowrażliwe)[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Haemophilus influenzae**
*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumoniae**
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Bakterie beztlenowe

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

Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta

*Acinetobacter baumannii**

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

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

- * gatunki, przeciwko którym wykazano działanie leku w badaniach klinicznych
- S gatunki wykazujące naturalną średnią wrażliwość
- + gatunki o oporności nabytej > 50% w jednym lub kilku krajach członkowskich
- ^ wszystkie gronkowce metycylinyoporne należy uznać jako odporne na dorypenem

Dane z badań klinicznych

Respiratorowe zapalenie płuc

W badaniu przeprowadzonym u 233 pacjentów, u których wystąpiło późno rozwijające się respiratorowe zapalenie płuc nie wykazano równoważności badanej 7-dniowej terapii dorypenemem (1 gram co 8 godzin w 4-godzinnej infuzji) w porównaniu z trwającym 10-dni leczeniem imipenem z cylastatyną (1 gram co 8 godzin w 1-godzinnej infuzji). Ponadto można było u pacjentów stosować specyficzne leczenie wspomagające. Badanie wcześniej przerwano zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji oceniającej dane. Wskaźnik wyleczeń klinicznych oceniany na zakończenie leczenia - w dniu 10., był liczbowo niższy u osób w grupie otrzymującej dorypenem, biorąc pod uwagę pierwszorzędową ocenę (analizę) leczenia mikrobiologicznego zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. *microbiological intent-to-treat*) (45,6% vs 56,8%; 95% CI: -26,3%; 3,8%) oraz skojarzoną - pierwszorzędową ocenę (analizę) zmienności mikrobiologicznej (ME, ang. *microbiologically evaluable*) [49,1% (28/57) vs 66,1% (39/59); 95% CI: -34,7%; 0,8%]. 28-dniowy wskaźnik całkowitej śmiertelności (zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) był liczbowo większy u osób przyjmujących dorypenem w zestawie analiz MITT (21,5% vs 14,8%; 95% CI: -5,0%; 18,5%). Różnica wskaźnika wyleczeń klinicznych pomiędzy dorypenem a imipenem z cylastatyną była większa u pacjentów z punktacją skali APACHE > 15 [16/45 (36%) vs 23/46 (50%)] oraz u pacjentów z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* [7/17 (41%) vs 6/10 (60%)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u zdrowych osób badanych po podaniu 500 mg w ciągu 1 godziny wynoszą odpowiednio około 23 $\mu\text{g/ml}$ i 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u uczestniczących w badaniu zdrowych osób po podaniu 500 mg i 1 g w ciągu 4 godzin wynoszą odpowiednio około 8 $\mu\text{g/ml}$ i 17 $\mu\text{g/ml}$ oraz 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie wykazano kumulacji po wielokrotnych wlewach dożylnych dorypenemu ani w dawce 500 mg, ani 1 g, podawanych co 8 godzin przez 7 do 10 dni badanym z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetyka dorypenemu po podaniu jednorazowej dawki w infuzji trwającej 4 godziny u osób dorosłych z mukowiscydozą jest podobna jak u osób dorosłych bez mukowiscydozy.

Nie przeprowadzano odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dorypenemu u pacjentów z mukowiscydozą.

Dystrybucja

Dorypenem wiązał się przeciętnie z białkami osocza w około 8,1%, niezależnie od stężenia leku w osoczu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16,8 l i zbliżona jest do objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej u ludzi. Dorypenem dobrze przenika do niektórych płynów ustrojowych i tkanek, takich jak tkanka macicy, płyn przestrzeni zaotrzewnowej, gruczoł krokowy, pęcherzyk żółciowy i mocz.

Metabolizm

Metabolizm dorypenemu do mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem następuje głównie z udziałem dehydropeptydazy-I. Dorypenem jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. W badaniach *in vitro* wykazano, że dorypenem nie hamuje ani nie indukuje aktywności izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4 cytochromu P.

Eliminacja

Dorypenem eliminowany jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji dorypenemu u zdrowych młodych osób dorosłych wynosi około 1 godziny, a klirens osoczowy - około 15,9 l/godz. Średni klirens nerkowy wynosi 10,3 l/godz. Wartość ta w połączeniu z istotnym zmniejszeniem eliminacji dorypenemu obserwowanym w przypadku jednoczesnego podania probenecydu wskazuje na to, że dorypenem podlega przesączaniu kłębuszkowemu, wydzielaniu w kanalikach nerkowych oraz ponownemu wchłanianiu. Po podaniu produktu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg, odpowiednio 71% i 15% podanej dawki stwierdzono w moczu w postaci niezmienionej i w postaci metabolitu z otwartym pierścieniem. Po podaniu zdrowym młodym dorosłym osobom dawki jednorazowej 500 mg dorypenemu znakowanego izotopem promieniotwórczym, w kale stwierdzono mniej niż 1% całkowitej radioaktywności. Właściwości farmakokinetyczne dorypenemu mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 500 mg do 2 g podawanych w infuzji dożylniej przez 1 godzinę oraz w zakresie dawek od 500 mg do 1 g podawanych w infuzji dożylniej przez 4 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu produktu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg zaobserwowano odpowiednio: 1,6-krotne, 2,8-krotne oraz 5,1-krotne zwiększenie AUC u osób z lekkimi (CrCl 51-79 ml/min), umiarkowanymi (CrCl 31-50 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl \leq 30 ml/min) w porównaniu z dopasowanymi pod względem wieku osobami zdrowymi z prawidłową funkcją nerek (CrCl > 80 ml/min). Oczekuje się, że AUC mikrobiologicznie nieaktywnego metabolitu (dorypenem-M-1) z otwartym pierścieniem będzie znacząco zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych osób. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej konieczne jest dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Doribax (patrz punkt 4.2). W badaniu, w którym 12 osób z krańcową niewydolnością nerek otrzymało pojedynczą dawkę 500 mg dorypenemu w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, narażenie układowe na dorypenem i dorypenem-M-1 były zwiększone w porównaniu ze zdrowymi osobami. Podczas 12-godzinnej sesji CVVH było usuwane około 28% dawki dorypenemu i 10% dawki dorypenemu-M-1, a podczas 12-godzinnej sesji CVVHDF - odpowiednio około 21% i 8% dawki. Opracowano zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów podawanych ciągłej terapii nerkozastępczej, aby osiągnąć podobny stopień narażenia układowego na dorypenem do osób z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących 500 mg dorypenemu w infuzji trwającej 1 godzinę, aby utrzymać stężenia dorypenemu powyżej minimalnego stężenia hamującego 1 mg/l przez co najmniej 35% czasu i aby utrzymać stopień narażenia na działanie dorypenemu i metabolitu - dorypenemu-M-1, poniżej stwierdzanego u zdrowych osób, które otrzymywały w 1-godzinnej infuzji 1 g dorypenemu co 8 godzin. Te zalecenia dawkowania uzyskano w wyniku modelowania danych od osób z krańcową niewydolnością nerek, stosujących ciągłą terapię nerkozastępczą, i uwzględniają potencjalne zwiększenie nienerkowego klirensu karbapenemów u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Dorypenem-M-1 wykazywał powolną eliminację w tej grupie pacjentów i nie można było oznaczyć okresu półtrwania (i AUC) w sposób zadawalający. Dlatego nie można wykluczyć, że narażenie u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej będzie większe niż szacowane, a zatem większe niż narażenie na metabolit, stwierdzone u zdrowych osób, które otrzymywały w 1-godzinnej infuzji 1 g dorypenemu co 8 godzin. Następstwa zwiększonego narażenia na działanie metabolitu *in vivo* są nieznane, tak jak nieznane jest działanie farmakologiczne, z wyjątkiem utraty działania przeciwdrobnoustrojowego (patrz punkt 4.4). Jeśli zwiększy się dawkę dorypenemu powyżej zalecanej

podczas stosowania ciągłej terapii nerkozastępczej, narażenie układowe na metabolit dorypenem-M-1 może zwiększyć się jeszcze bardziej. Nie są znane następstwa kliniczne tak zwiększonego narażenia.

Stopnie układowego narażenia na dorypenem i dorypenem-M-1 u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie, są znacząco wyższe niż u zdrowych osób. W badaniu sześć osób z krańcową niewydolnością nerek otrzymało pojedynczą dawkę 500 mg dorypenemu w infuzji dożylniej. Podczas 4-godzinnej sesji hemodializy usuwane było około 46% dawki dorypenemu i 6% dawki dorypenemu-M-1. Nie ma wystarczających danych, by stworzyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów poddawanych przerywanej hemodializie lub metodom dializacyjnym innym niż ciągła terapia nerkozastępcza (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki dorypenemu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ dorypenem nie jest metabolizowany w wątrobie, nie oczekuje się, że zaburzenie czynności wątroby wpłynie na farmakokinetykę dorypenemu.

Osoby w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet (w wieku 66-84 lata). Pole pod krzywą (AUC) dorypenemu zwiększyło się o 49% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi. Różnica ta była głównie związana ze zmianą czynności nerek zależną od wieku pacjenta. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem przypadków umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet. Pole pod krzywą (AUC) dorypenemu było o 13% większe u kobiet niż u mężczyzn. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku ze względu na płeć pacjenta.

Rasa

Wpływ rasy na farmakokinetykę dorypenemu badano metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Nie obserwowano istotnej różnicy w klirensie dorypenemu w grupach etnicznych, dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki zależnie od rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednakże, z powodu metodologii badań toksyczności powtarzalnych dawek i różnic w farmakokinetyce u zwierząt i ludzi nie zapewniono w tych badaniach ciągłego narażenia zwierząt.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na reprodukcję w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Jednakże te badania mają małe znaczenie, ponieważ były przeprowadzane z zastosowaniem pojedynczej dawki dobowej, co skutkowało u zwierząt krótszym niż jedna dziesiąta czasem dobowego narażenia na działanie dorypenemu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.3.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Przechowywanie przygotowanego roztworu: po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna) zawiesinę produktu Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu produkt Doribax przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczanie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzinę.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka typu I z przezroczystego szkła o pojemności 20 ml.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach tekturowych zawierających po 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg z użyciem fiołki 250 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiołki 250 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.

2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 50 ml lub 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 250 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doribax 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do infuzji).

Krystaliczny proszek barwy od białej do lekko żółtawej złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doribax przeznaczony jest do leczenia następujących zakażeń u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- wewnątrzszpitalne zapalenie płuc (w tym respiratorowe zapalenie płuc);
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne;
- powikłane zakażenia dróg moczowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W tabeli poniżej podano zalecane dawki i schematy podawania według rodzaju zakażenia:

Zakażenie	Dawka	Częstość podawania	Czas trwania infuzji
Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc	500 mg lub 1 g *	co 8 godz.	1 lub 4 godziny**
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	500 mg	co 8 godz.	1 godzina
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg	co 8 godz.	1 godzina

* Można rozważyć podawanie 1 g co 8 godzin w infuzji trwającej cztery godziny u pacjentów ze zwiększonym kliresem nerkowym [szczególnie u pacjentów z kliresem kreatyniny (CrCl) \geq 150 ml/min] i (lub) zakażonych mniej wrażliwymi patogenami (np. *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.*). Ten schemat dawkowania oparto na danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

** Biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez cztery godziny może być bardziej odpowiednie w zakażeniach wywołanych przez mniej wrażliwe patogeny (patrz punkt 5.1). Ten schemat dawkowania należy również brać pod uwagę w przypadkach szczególnie ciężkich zakażeń.

Czas trwania leczenia

Leczenie dorypenemem trwa zazwyczaj od 5 do 14 dni i zależy od ciężkości objawów, miejsca zakażenia, rodzaju patogenu oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. U pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, w tym z respiratorowym zapaleniem płuc, leczenie trwa zazwyczaj 10 do 14 dni, a u pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez niefermentujące bakterie Gram-ujemnymi (np. *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.*) często mieści się w jego górnym zakresie (patrz punkt 5.1).

Dorypenem był podawany w trakcie badań klinicznych do 14 dni i bezpieczeństwo dłuższej trwających terapii nie zostało określone. Po rozpoczęciu leczenia dorypenemem w postaci dożylniej i uzyskaniu poprawy klinicznej możliwa jest zmiana na odpowiednią terapię doustną w celu dokończenia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz niżej *Zaburzenia czynności nerek* oraz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek, jeśli klirens kreatyniny (CrCl) wynosi od > 50 do ≤ 80 ml/min.

Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ – ≤ 50 ml/min) dorypenem należy podawać w dawce 250 mg co 8 godzin (patrz punkt 6.6). Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) należy podawać dorypenem w dawce 250 mg co 12 godzin (patrz punkt 6.6). U pacjentów, u których zalecana dawka wynosi 1 g co 8 godzin w trwającej 4 godziny infuzji, dawkę należy podobnie zmodyfikować (umiarkowane zaburzenia czynności nerek: 500 mg co 8 godzin; ciężkie zaburzenia czynności nerek: 500 mg co 12 godzin).

Ze względu na ograniczone dane kliniczne i spodziewane zwiększenie narażenia na dorypenem i jego metabolit (dorypenem-M-1) produkt Doribax należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów dializowanych

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania i podawania produktu leczniczego Doribax u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej.

Procedura CRRT	Przesączanie kłębuszkowe	Dawka	Częstość	Czas trwania infuzji ^{a,b}	Stężenie docelowe (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	co 12 godzin	4 godziny	≤ 1 mg/l

CRRT: ciągła terapia nerkozastępcza (ang. *continuous renal replacement therapy*); CVVH: ciągła żylna-żylna hemofiltracja (ang. *continuous venovenous haemofiltration*); CVVHDF: ciągła żylna-żylna hemodiafiltracja (ang. *continuous venovenous haemodiafiltration*); MIC: minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration*)

^a U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek stosujących CRRT konieczne jest podawanie w infuzji trwającej 4 godziny, uwzględniając możliwość zwiększenia nienerkowego klirensu karbapenemów u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

^b Pacjentom z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, poddawanych CRRT, można podawać infuzje trwające albo godzinę, albo 4 godziny. Biorąc pod uwagę głównie dane farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez 4 godziny może być bardziej odpowiednie w celu zmaksymalizowania odsetka czasu, kiedy stężenie dorypenemu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($\%t > \text{MIC}$), (patrz punkt 5.1).

Nie ustalono zaleceń dawkowania podczas stosowania ciągłej terapii nerkozastępczej, jeśli MIC patogenu > 1 mg/l, ze względu na możliwą kumulację dorypenemu i jego metabolitu, dorypenemu-M-1 (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zaleca się szczególne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej, ze względu na ograniczone dane i przypuszczalnie zwiększone narażenie na metabolit dorypenem-M-1 (patrz punkt 4.4).

Nie ma wystarczających danych, by stworzyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów poddawanych dializom innego rodzaju (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Doribax u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Przed podaniem infuzji dożylniej, trwającej 1 lub 4 godziny, produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wybierając dorypenem dla konkretnego pacjenta, należy wziąć pod uwagę celowość zastosowania produktu z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak: ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko wyodrębnienia się bakterii opornych na karbapenemy.

Należy zachować ostrożność, dobierając antybiotyk i dawkę w leczeniu pacjentów z późno rozwijającym się respiratorowym zapaleniem płuc (> 5 dni hospitalizacji) i w innych przypadkach wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc, gdy podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez patogeny o zmniejszonej wrażliwości, takie jak *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W zatwierdzonych wskazaniach może być wskazane jednoczesne zastosowanie aminoglikozydów, gdy podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* (patrz punkt 4.1).

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne), prowadzące niekiedy do zgonu. Zanim rozpocznie się leczenie produktem Doribax należy zebrać dokładny wywiad dotyczący wcześniejszego występowania reakcji nadwrażliwości po podaniu innych leków z tej grupy lub antybiotyków beta-laktamowych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Doribax u pacjentów, u których w przeszłości takie reakcje występowały. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na dorypenem, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować odpowiednie środki. Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) wymagają natychmiastowej terapii ratunkowej.

Napady drgawkowe

Podczas stosowania leków z grupy karbapenemów, w tym dorypenemu, notowano występowanie napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych dorypenemu napady drgawkowe występowały najczęściej u pacjentów ze współistniejącymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (np.: udar lub drgawki w wywiadzie), u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz podczas stosowania dawek większych niż 500 mg.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Po zastosowaniu produktu Doribax zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit, wywołanego przez *Clostridium difficile*, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Należy zatem wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka podczas lub wkrótce po zakończeniu stosowania produktu Doribax (patrz punkt 4.8).

Przerost niewrażliwych bakterii

Stosowanie dorypenemu, podobnie jak innych antybiotyków, może prowadzić do pojawienia się i wyselekcjonowania szczepów o mniejszej wrażliwości. Pacjentów należy uważnie kontrolować podczas leczenia. Jeśli wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie kroki. Należy unikać długotrwałego stosowania produktu Doribax.

Interakcja z kwasem walproinowym

Nie zaleca się równoczesnego stosowania dorypenemu i kwasu walproinowego (walproinianu sodu) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie płuc po inhalacji

Podczas doświadczalnego podawania produktu Doribax w inhalacji wystąpiło zapalenie płuc. Dlatego nie należy podawać dorypenemu tą drogą.

Ciągła terapia nerkozastępcza

Narażenie na metabolit dorypenem-M-1 u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej może zwiększać się do poziomów, w których nie są aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa *in vivo*. Metabolit nie wykazuje docelowej aktywności farmakologicznej, a inne możliwe działania farmakologiczne są nieznanne. Dlatego zaleca się dokładne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Opis populacji pacjentów leczonych w badaniach klinicznych

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (N=979), 60% otrzymujących Doribax pacjentów, którzy spełniali kliniczne kryteria badania, stanowili pacjenci z respiratorowym zapaleniem płuc (VAP, ang. *ventilator-associated pneumonia*). Spośród tych pacjentów 50% miało późną postać VAP (zdefiniowaną, jako zapalenie płuc występujące po pięciu dniach od rozpoczęcia mechanicznej wentylacji), 54% z nich uzyskało wynik > 15 w skali APACHE (ang. *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II, a 32% otrzymywało jednocześnie aminoglikozydy (76% dłużej niż przez 3 dni).

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (N=962), najczęstszym miejscem anatomicznym występowania zakażeń u pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, poddanych leczeniu produktem Doribax, był wyrostek robaczkowy (62%). Wśród tych pacjentów 51% miało uogólnione zapalenie otrzewnej zdiagnozowane na początku badania. Inne źródła zakażeń obejmowały: perforację okrężnicy (20%), powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (5%) i zakażenia w innych miejscach (14%). W skali APACHE II 11% pacjentów uzyskało wynik > 10; 9,5% miało zakażenia pooperacyjne, u 27% pacjentów zdiagnozowano pojedyncze lub mnogie ropnie wewnątrzbrzuszne, natomiast u 4% na początku badania występowała jednocześnie bakteriemia.

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (N=1179) 52% pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, otrzymujących Doribax miało powikłane zakażenia dolnych dróg moczowych, natomiast u 48% występowało odmiedniczkowe zapalenie nerek, z czego 16% z powikłaniami. Ogółem, u 54% pacjentów wystąpiły trwałe powikłania, u 9% zdiagnozowano występującą jednocześnie bakteriemie, natomiast u 23% przed rozpoczęciem badania zdiagnozowano zakażenie wywołane przez oporny na działanie lewofloksacyny czynnik chorobotwórczy dróg moczowych.

U pacjentów z ciężkim niedoborem odporności otrzymujących leczenie immunosupresyjne oraz u pacjentów z ciężką neutropenią doświadczenie jest ograniczone ze względu na wykluczenie tej populacji z badań fazy III.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dorypenem jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, że dorypenem będzie hamował czy indukował aktywność cytochromu CYP450. Dlatego nie oczekuje się żadnych interakcji z innymi lekami metabolizowanymi tymi szlakami (patrz punkt 5.2).

Wykazano, że równoczesne podawanie dorypenemu i kwasu walproinowego istotnie zmniejsza stężenie kwasu walproinowego w surowicy do wartości poniżej zakresu terapeutycznego. Zmniejszone stężenia kwasu walproinowego mogą prowadzić do niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych. W badaniu oceniającym interakcje stężenia kwasu walproinowego w surowicy były znacznie zmniejszone (AUC zmniejszone o 63%) po równoczesnym podaniu dorypenemu i kwasu walproinowego. Skutek tej interakcji był widoczny szybko. Ponieważ pacjenci otrzymali tylko cztery dawki dorypenemu, nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego podczas dłuższego równoczesnego stosowania tych leków.

Notowano także zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego o 60-100% po około dwóch dniach, gdy podawany był on z innymi karbapenemami. W związku z tym, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwbakteryjne lub dodatkową terapię przeciwdrgawkową.

Probenecyd konkuruje z dorypenemem podczas wydzielania w kanalikach nerkowych i powoduje zmniejszenie klirensu nerkowego dorypenemu. W badaniu interakcji średnia wartość pola pod krzywą (AUC) zwiększyła się o 75% w trakcie jednoczesnego podawania probenecydu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania probenecydu i produktu Doribax. Nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi usuwanymi w procesie wydzielania w kanalikach nerkowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dorypenemu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Doribax nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorypenem przenika do mleka ludzkiego. Wyniki badań na szczurach wykazały, że dorypenem i jego metabolity przenikają do mleka. Decyzję dotyczącą kontynuacji (przerwania) karmienia piersią lub kontynuacji (przerwania) leczenia produktem Doribax należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści wynikających dla matki z leczenia produktem Doribax.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu leczenia dorypenemem na płodność kobiet lub mężczyzn. Dożylne wstrzyknięcia dorypenemu w dawkach do 1 g/kg/dobę (AUC co najmniej odpowiadające ekspozycji u ludzi podczas podawania dawki 500 mg co 8 godzin) nie wpływały niekorzystnie na ogólną płodność samców i samic szczurów ani na rozwój pourodzeniowy czy zdolność do reprodukcji u potomstwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Doribax na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie przewiduje się, aby produkt Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U 32% spośród 3142 dorosłych pacjentów (1817 z nich otrzymywało Doribax), uczestniczących w badaniach klinicznych fazy II i III oceniających bezpieczeństwo stosowania leku, występowały działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Doribax w dawce 500 mg co 8 godzin. U 0,1% pacjentów przerwano stosowanie produktu Doribax z powodu wystąpienia niepożądanego działania leku. Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania produktu Doribax stanowiły: nudności (0,1%), biegunka (0,1%), świąd (0,1%), zakażenia grzybicze sromu (0,1%),

zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (0,2%) i wysypka (0,2%). Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi były: ból głowy (10%), biegunka (9%) i nudności (8%).

Profil bezpieczeństwa oceniony w badaniach klinicznych I, II i III fazy u około 500 pacjentów, którzy otrzymywali Doribax w dawce 1 g podawanej co 8 godzin w infuzji dożylniej trwającej 4 godziny, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących dawkę 500 mg co 8 godzin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu Doribax do obrotu, przedstawiono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu Doribax do obrotu	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze sromu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4) Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy Niezbyt często: drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Często: zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: nudności, biegunka Niezbyt często: zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>C. difficile</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd, wysypka Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

4.9 Przedawkowanie

Bardzo dużą częstość występowania wysypki (u 5 z 8 osób) stwierdzono w badaniach fazy I u zdrowych osób otrzymujących dorypenem w dawce 2 g podawanej co 8 godzin w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę przez okres 10 do 14 dni. Wysypka ustąpiła w ciągu 10 dni od przerwania podawania dorypenemu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie produktu Doribax i zastosować ogólne leczenie wspomagające, do czasu wydalenia leku przez nerki. Doribax może być usunięty podczas ciągłej terapii nerkozastępczej lub hemodializy (patrz punkt 5.2). Jednak nie są dostępne żadne informacje na temat zastosowania tych metod w leczeniu przedawkowania leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, karbapenemy, kod ATC: J01DH04.

Mechanizm działania

Dorypenem jest syntetycznym antybiotykiem z grupy karbapenemów.

Działanie dorypenemu polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Dorypenem inaktywuje wiele podstawowych białek wiążących penicyliny (PBP, ang. *penicillin-binding proteins*), w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy ścian komórkowych, a następnie śmierci komórki.

In vitro wykazano nieznaczne wzajemne działanie antagonistyczne dorypenemu i innych antybiotyków. Zaobserwowano działanie addycyjne lub słabe działanie synergiczne z amikacyną i lewofloksacyną na *Pseudomonas aeruginosa*, a także z daptomycyną, linezolidem, lewofloksacyną i wankomycyną na bakterie Gram-dodatnie.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, w przedklinicznych badaniach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) wykazano, że najlepsza korelacja skuteczności dorypenemu występuje z czasem, w którym stężenie leku w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące (%T>MIC) rozwój drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Wyniki badań fazy III i danych z farmakokinetyki populacyjnej posłużyły do symulacji Monte Carlo, które wykazały, że docelową wartość %T>MIC, wynoszącą 35%, uzyskano u ponad 90% pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, powikłanymi zakażeniami dróg moczowych i jamy brzusznej, z czynnością nerek dowolnego stopnia.

Wydłużenie czasu infuzji dorypenemu do 4 godzin zwiększa wartość %T>MIC dla danej dawki i jest to podstawą opcjonalnego podawania infuzji 4-godzinnych u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, w tym respiratorowym zapaleniem płuc. U ciężko chorych pacjentów oraz u pacjentów z osłabioną odpornością 4-godzinny czas infuzji może być bardziej odpowiedni, jeśli wykazano lub oczekuje się, że wartość MIC dorypenemu dla znanego lub prawdopodobnego patogenu (patogenów), ma wartość > 0,5 mg/l w celu osiągnięcia docelowo 50% T>MIC u co najmniej 95% pacjentów (patrz punkt 4.2). Symulacje Monte Carlo dostarczyły danych przemawiających za słuszością stosowania 4-godzinnych infuzji po 500 mg co 8 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w przypadku patogenów, dla których wartość MIC dorypenemu wynosi ≤ 4 mg/l.

Mechanizmy powstawania oporności

Mechanizmy rozwoju oporności bakterii na dorypenem polegają na inaktywacji leku przez enzymy hydrolizujące karbapenemy, występowaniu zmutowanych lub nabytych białek wiążących penicyliny, zmniejszeniu przepuszczalności zewnętrznej błony komórkowej oraz zwiększeniu aktywnego wypływu z komórki. Dorypenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym także penicylinazy i cefalosporinazy wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Gatunki odporne na inne karbapenemy wykazują zwykle równocześnie oporność na dorypenem. Gronkowce metycylooporne należy zawsze uznawać jako odporne na dorypenem. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, w tym karbapenemów, dorypenem powodował wyselekcjonowanie szczepów bakterii niewrażliwych na jego działanie.

Punkty graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC), określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), są następujące:

Bez odniesienia do gatunku	S (wrażliwe) ≤ 1 mg/l i R (oporne) > 4 mg/l
Gronkowce	wnioskowane z punktów granicznych metycyliny
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. inne niż <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
Enterokoki	“niewłaściwy cel”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l

N. gonorrhoeae
Bakterie beztlenowe

IE (niewystarczające dane)
 $S \leq 1 \text{ mg/l}$ i $R > 1 \text{ mg/l}$

Wrażliwość drobnoustrojów

Rozkład profilu oporności nabytej danych gatunków drobnoustrojów może wykazywać zmienność w zależności od czasu i regionu geograficznego, dlatego zaleca się uwzględnienie lokalnych danych dotyczących oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, szczególnie jeśli skuteczność leku budzi wątpliwości w przypadku co najmniej niektórych rodzajów zakażeń ze względu na dużą lokalną częstość występowania opornych drobnoustrojów.

Na terenie Unii Europejskiej zgłaszano występowanie lokalnych skupisk zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje odporne na karbapenemy. Informacje podane poniżej zawierają przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości drobnoustrojów na dorypenem.

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**^S
Staphylococcus aureus (tylko szczepy metycylinowrażliwe)*[^]
Staphylococcus spp. (tylko szczepy metycylinowrażliwe)[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Haemophilus influenzae**
*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumoniae**
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Bakterie beztlenowe

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

Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta

*Acinetobacter baumannii**

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

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

- * gatunki, przeciwko którym wykazano działanie leku w badaniach klinicznych
- S gatunki wykazujące naturalną średnią wrażliwość
- + gatunki o oporności nabytej > 50% w jednym lub kilku krajach członkowskich
- ^ wszystkie gronkowce metycylinyoporne należy uznać jako odporne na dorypenem

Dane z badań klinicznych

Respiratorowe zapalenie płuc

W badaniu przeprowadzonym u 233 pacjentów, u których wystąpiło późno rozwijające się respiratorowe zapalenie płuc nie wykazano równoważności badanej 7-dniowej terapii dorypenemem (1 gram co 8 godzin w 4-godzinnej infuzji) w porównaniu z trwającym 10-dni leczeniem imipenem z cylastatyną (1 gram co 8 godzin w 1-godzinnej infuzji). Ponadto można było u pacjentów stosować specyficzne leczenie wspomagające. Badanie wcześniej przerwano zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji oceniającej dane. Wskaźnik wyleczeń klinicznych oceniany na zakończenie leczenia - w dniu 10., był liczbowo niższy u osób w grupie otrzymującej dorypenem, biorąc pod uwagę pierwszorzędową ocenę (analizę) leczenia mikrobiologicznego zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. *microbiological intent-to-treat*) (45,6% vs 56,8%; 95% CI: -26,3%; 3,8%) oraz skojarzoną - pierwszorzędową ocenę (analizę) zmienności mikrobiologicznej (ME, ang. *microbiologically evaluable*) [49,1% (28/57) vs 66,1% (39/59); 95% CI: -34,7%; 0,8%]. 28-dniowy wskaźnik całkowitej śmiertelności (zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) był liczbowo większy u osób przyjmujących dorypenem w zestawie analiz MITT (21,5% vs 14,8%; 95% CI: -5,0%; 18,5%). Różnica wskaźnika wyleczeń klinicznych pomiędzy dorypenem a imipenem z cylastatyną była większa u pacjentów z punktacją skali APACHE > 15 [16/45 (36%) vs 23/46 (50%)] oraz u pacjentów z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* [7/17 (41%) vs 6/10 (60%)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u zdrowych osób badanych po podaniu 500 mg w ciągu 1 godziny wynoszą odpowiednio około 23 $\mu\text{g/ml}$ i 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u uczestniczących w badaniu zdrowych osób po podaniu 500 mg i 1 g w ciągu 4 godzin wynoszą odpowiednio około 8 $\mu\text{g/ml}$ i 17 $\mu\text{g/ml}$ oraz 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie wykazano kumulacji po wielokrotnych wlewach dożylnych dorypenemu ani w dawce 500 mg, ani 1 g, podawanych co 8 godzin przez 7 do 10 dni badanym z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetyka dorypenemu po podaniu jednorazowej dawki w infuzji trwającej 4 godziny u osób dorosłych z mukowiscydozą jest podobna jak u osób dorosłych bez mukowiscydozy.

Nie przeprowadzano odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dorypenemu u pacjentów z mukowiscydozą.

Dystrybucja

Dorypenem wiązał się przeciętnie z białkami osocza w około 8,1%, niezależnie od stężenia leku w osoczu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16,8 l i zbliżona jest do objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej u ludzi. Dorypenem dobrze przenika do niektórych płynów ustrojowych i tkanek, takich jak tkanka macicy, płyn przestrzeni zaotrzewnowej, gruczoł krokowy, pęcherzyk żółciowy i mocza.

Metabolizm

Metabolizm dorypenemu do mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem następuje głównie z udziałem dehydropeptydazy-I. Dorypenem jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. W badaniach *in vitro* wykazano, że dorypenem nie hamuje ani nie indukuje aktywności izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4 cytochromu P.

Eliminacja

Dorypenem eliminowany jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji dorypenemu u zdrowych młodych osób dorosłych wynosi około 1 godziny, a klirens osoczowy - około 15,9 l/godz. Średni klirens nerkowy wynosi 10,3 l/godz. Wartość ta w połączeniu z istotnym zmniejszeniem eliminacji dorypenemu obserwowanym w przypadku jednoczesnego podania probenecydu wskazuje na to, że dorypenem podlega przesączaniu kłębuszkowemu, wydzielaniu w kanalikach nerkowych oraz ponownemu wchłanianiu. Po podaniu produktu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg, odpowiednio 71% i 15% podanej dawki stwierdzono w moczu w postaci niezmienionej i w postaci metabolitu z otwartym pierścieniem. Po podaniu zdrowym młodym dorosłym osobom dawki jednorazowej 500 mg dorypenemu znakowanego izotopem promieniotwórczym, w kale stwierdzono mniej niż 1% całkowitej radioaktywności. Właściwości farmakokinetyczne dorypenemu mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 500 mg do 2 g podawanych w infuzji dożylniej przez 1 godzinę oraz w zakresie dawek od 500 mg do 1 g podawanych w infuzji dożylniej przez 4 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu produktu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg zaobserwowano odpowiednio: 1,6-krotne, 2,8-krotne oraz 5,1-krotne zwiększenie AUC u osób z lekkimi (CrCl 51-79 ml/min), umiarkowanymi (CrCl 31-50 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl \leq 30 ml/min) w porównaniu z dopasowanymi pod względem wieku osobami zdrowymi z prawidłową funkcją nerek (CrCl > 80 ml/min). Oczekuje się, że AUC mikrobiologicznie nieaktywnego metabolitu (dorypenem-M-1) z otwartym pierścieniem będzie znacząco zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych osób. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej konieczne jest dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Doribax (patrz punkt 4.2). W badaniu, w którym 12 osób z krańcową niewydolnością nerek otrzymało pojedynczą dawkę 500 mg dorypenemu w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, narażenie układowe na dorypenem i dorypenem-M-1 były zwiększone w porównaniu ze zdrowymi osobami. Podczas 12-godzinnej sesji CVVH było usuwane około 28% dawki dorypenemu i 10% dawki dorypenemu-M-1, a podczas 12-godzinnej sesji CVVHDF - odpowiednio około 21% i 8% dawki. Opracowano zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów podawanych ciągłej terapii nerkozastępczej, aby osiągnąć podobny stopień narażenia układowego na dorypenem do osób z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących 500 mg dorypenemu w infuzji trwającej 1 godzinę, aby utrzymać stężenia dorypenemu powyżej minimalnego stężenia hamującego 1 mg/l przez co najmniej 35% czasu i aby utrzymać stopień narażenia na działanie dorypenemu i metabolitu - dorypenemu-M-1, poniżej stwierdzanego u zdrowych osób, które otrzymywały w 1-godzinnej infuzji 1 g dorypenemu co 8 godzin. Te zalecenia dawkowania uzyskano w wyniku modelowania danych od osób z krańcową niewydolnością nerek, stosujących ciągłą terapię nerkozastępczą, i uwzględniają potencjalne zwiększenie nienerkowego klirensu karbapenemów u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Dorypenem-M-1 wykazywał powolną eliminację w tej grupie pacjentów i nie można było oznaczyć okresu półtrwania (i AUC) w sposób zadawalający. Dlatego nie można wykluczyć, że narażenie u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej będzie większe niż szacowane, a zatem większe niż narażenie na metabolit, stwierdzone u zdrowych osób, które otrzymywały w 1-godzinnej infuzji 1 g dorypenemu co 8 godzin. Następstwa zwiększonego narażenia na działanie metabolitu *in vivo* są nieznane, tak jak nieznane jest działanie farmakologiczne, z wyjątkiem utraty działania przeciwdrobnoustrojowego (patrz punkt 4.4). Jeśli zwiększy się dawkę dorypenemu powyżej zalecanej

podczas stosowania ciągłej terapii nerkozastępczej, narażenie układowe na metabolit dorypenem-M-1 może zwiększyć się jeszcze bardziej. Nie są znane następstwa kliniczne tak zwiększonego narażenia.

Stopnie układowego narażenia na dorypenem i dorypenem-M-1 u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie, są znacząco wyższe niż u zdrowych osób. W badaniu sześć osób z krańcową niewydolnością nerek otrzymało pojedynczą dawkę 500 mg dorypenemu w infuzji dożylniej. Podczas 4-godzinnej sesji hemodializy usuwane było około 46% dawki dorypenemu i 6% dawki dorypenemu-M-1. Nie ma wystarczających danych, by stworzyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów poddawanych przerywanej hemodializie lub metodom dializacyjnym innym niż ciągła terapia nerkozastępcza (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki dorypenemu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ dorypenem nie jest metabolizowany w wątrobie, nie oczekuje się, że zaburzenie czynności wątroby wpłynie na farmakokinetykę dorypenemu.

Osoby w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet (w wieku 66-84 lata). Pole pod krzywą (AUC) dorypenemu zwiększyło się o 49% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi. Różnica ta była głównie związana ze zmianą czynności nerek zależną od wieku pacjenta. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem przypadków umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet. Pole pod krzywą (AUC) dorypenemu było o 13% większe u kobiet niż u mężczyzn. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku ze względu na płeć pacjenta.

Rasa

Wpływ rasy na farmakokinetykę dorypenemu badano metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Nie obserwowano istotnej różnicy w klirensie dorypenemu w grupach etnicznych, dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki zależnie od rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednakże, z powodu metodologii badań toksyczności powtarzalnych dawek i różnic w farmakokinetyce u zwierząt i ludzi nie zapewniono w tych badaniach ciągłego narażenia zwierząt.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na reprodukcję w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Jednakże te badania mają małe znaczenie, ponieważ były przeprowadzane z zastosowaniem pojedynczej dawki dobowej, co skutkowało u zwierząt krótszym niż jedna dziesiąta czasem dobowego narażenia na działanie dorypenemu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.3.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Przechowywanie przygotowanego roztworu: po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna) zawieszinę produktu Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu produkt Doribax przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczanie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzinę.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka typu I z przezroczystego szkła o pojemności 20 ml.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach tekturowych zawierających po 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 500 mg z użyciem fiołki 500 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiołki 500 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.

2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 500 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg z użyciem fiolki 500 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiolki 500 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia.
4. Odciągnąć 55 ml tego roztworu z worka infuzyjnego i usunąć. Aby podać 250 mg dorypenemu, należy podać całą pozostałą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i które są ogłaszane na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doribax 250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dorypenem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 250 mg dorypenemu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę - Rp

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doribax 250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dorypenem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 250 mg dorypenemu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

250 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę - Rp

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doribax 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dorypenem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę - Rp

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doribax 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dorypenem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg dorypenemu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

500 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/467/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę - Rp

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Doribax, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji Dorypenem

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Doribax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Doribax
3. Jak stosować lek Doribax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Doribax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DORIBAX i w jakim celu się go stosuje

Doribax zawiera substancję czynną dorypenem. Ten lek jest antybiotykiem, który działa bakteriobójczo na wiele rodzajów bakterii (drobnoustrojów chorobotwórczych), które wywołują zakażenia w różnych częściach organizmu.

Doribax stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń:

- zapalenie płuc nabyte w szpitalu lub podobnej placówce, w tym także zapalenie płuc u pacjentów podłączonych do respiratora;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym także zakażenia nerek oraz przypadki rozsiewu bakterii do krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DORIBAX

Kiedy nie stosować leku Doribax

- Jeśli pacjent ma uczulenie na dorypenem.
- Jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki, takie jak penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy (stosowane do leczenia różnych zakażeń), gdyż może wystąpić uczulenie na lek Doribax.

Pacjent nie powinien stosować tego leku, jeśli dotyczy go którakolwiek z opisanych powyżej sytuacji. Jeśli pacjent nie jest pewny, powinien przed zastosowaniem leku Doribax zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Doribax należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli u pacjenta występuje:

- choroba nerek; lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax;
- biegunka; jest istotne, aby poinformować lekarza o krwawej biegunce występującej przed, podczas lub po zakończeniu stosowania leku Doribax; może ona świadczyć o występowaniu powikłania zwanego zapaleniem jelita grubego. **W przypadku wystąpienia biegunki nie należy stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.**
- choroby ośrodkowego układu nerwowego, takie jak udar lub napady drgawkowe w przeszłości.

Podczas leczenia lekiem Doribax i podobnie działającymi antybiotykami stwierdzono występowanie napadów drgawkowych. Antybiotyki, w tym Doribax, niszczą niektóre bakterie, jednakże może dojść do nasilonego wzrostu innych bakterii i grzybów. Jest to zjawisko zwane przerostem drobnoustrojów. Lekarz będzie kontrolować, czy taki przerost nie występuje u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie leczenie.

Leku Doribax nie należy wdychać, gdyż to może spowodować zapalenie płuc.

Dzieci i młodzież

Leku Doribax nie należy podawać dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Doribax

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o lekach ziołowych. Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- **kwasy walproinowe lub walproinianu sodu** (stosowanego w leczeniu padaczki, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, migren czy schizofrenii),
 - **probenecydu** (stosowanego w leczeniu dny lub dużego stężenia kwasu moczowego we krwi).
- Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien przyjmować lek Doribax w połączeniu z tymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem leku Doribax pacjentka powinna powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli:

- jest w ciąży, istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub gdy planuje ciążę; lekarz zadecyduje, czy powinna ona stosować Doribax;
- karmi piersią lub planuje karmienie piersią; lek ten może w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki i wpływać na dziecko. Dlatego lekarz zadecyduje, czy można stosować Doribax podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek DORIBAX

Dawkowanie leku Doribax

- O dawce i czasie trwania leczenia lekiem Doribax zadecyduje lekarz.

Dorośli (w tym osoby w wieku powyżej 65 lat)

- Zwykle dawka wynosi 500 mg, podawana co 8 godzin. Każdą dawkę podaje się przez godzinę lub cztery godziny.
- Leczenie trwa zwykle 5 do 14 dni.
- W razie chorób nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax do 250 mg podawaną przez godzinę lub cztery godziny, co 8 lub 12 godzin.

Sposób podawania leku Doribax

- Lek Doribax będzie przygotowany przez lekarza lub pielęgniarkę i podawany do jednej z żył pacjenta w postaci wlewu dożylnego (nazywanego też kroplówką) trwającego godzinę lub cztery godziny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Doribax

Objawy przedawkowania mogą obejmować wysypkę. Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Doribax, powinien niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Doribax

Jeśli pacjent obawia się, że została pominięta dawka leku Doribax, powinien skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Ważne jest, aby pacjent otrzymywał lek Doribax przez okres, który lekarz uważa za stosowny.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia poniższych objawów niepożądanych należy o tym bezzwłocznie powiadomić lekarza, gdyż może być konieczne natychmiastowe leczenie:

- Nagły obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka, wysypka, trudności z przelknięciem lub oddychaniem. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji), która może zagrażać życiu.
- Ciężkie reakcje skórne z rozległą wysypką i łuszczeniem się skóry oraz pęcherzami występującymi w obrębie jamy ustnej, oczu oraz narządów płciowych (martwica toksyczno-rozplywna naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona).
- Krwista biegunka przed, w trakcie lub po leczeniu lekiem Doribax (zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*).

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Bóle głowy.

Częste działania niepożądane (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Wysypka, świąd lub pokrzywka
- Biegunka
- Nudności
- Stan zapalny żyły w miejscu podania leku (kroplówki)
- Zakażenia grzybicze (pleśniawki) w obrębie ust lub pochwy
- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co może zwiększać ryzyko siniaczenia i krwawień
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać ryzyko zakażeń
- Drgawki.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. **Jak przechowywać lek DORIBAX**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce.

Dwie pierwsze cyfry oznaczają miesiąc; cztery następne cyfry oznaczają rok. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DORIBAX

- Substancją czynną leku jest dorypenem. Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem w ilości odpowiadającej 250 mg dorypenemu.

Jak wygląda lek Doribax i co zawiera opakowanie

Lek Doribax jest krystalicznym proszkiem barwy od białej do lekko żółtawej złamanej bieli w szklanej fiolce. Lek Doribax jest dostarczany w opakowaniach po 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tel/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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg z użyciem fiolki 250 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiolki 250 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego zawierającego 50 ml lub 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 250 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Przechowywanie przygotowanego roztworu

Po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna) zawiesinę leku Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu produkt Doribax przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczanie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzinę.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Doribax 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji Dorypenem

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Doribax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Doribax
3. Jak stosować lek Doribax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Doribax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DORIBAX i w jakim celu się go stosuje

Doribax zawiera substancję czynną dorypenem. Ten lek jest antybiotykiem, który działa bakteriobójczo na wiele rodzajów bakterii (drobnoustrojów chorobotwórczych), które wywołują zakażenia w różnych częściach organizmu.

Doribax stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń:

- zapalenie płuc nabyte w szpitalu lub podobnej placówce, w tym także zapalenie płuc u pacjentów podłączonych do respiratora;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym także zakażenia nerek oraz przypadki rozsiewu bakterii do krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DORIBAX

Kiedy nie stosować leku Doribax

- Jeśli pacjent ma uczulenie na dorypenem.
- Jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki, takie jak penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy (stosowane do leczenia różnych zakażeń), gdyż może wystąpić uczulenie na lek Doribax.

Pacjent nie powinien stosować tego leku, jeśli dotyczy go którakolwiek z opisanych powyżej sytuacji. Jeśli pacjent nie jest pewny, powinien przed zastosowaniem leku Doribax zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Doribax należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli u pacjenta występuje:

- choroba nerek; lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax;
- biegunka; jest istotne, aby poinformować lekarza o krwawej biegunce występującej przed, podczas lub po zakończeniu stosowania leku Doribax; może ona świadczyć o występowaniu powikłania zwanego zapaleniem jelita grubego. **W przypadku wystąpienia biegunki nie należy stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.**
- choroby ośrodkowego układu nerwowego, takie jak udar lub napady drgawkowe w przeszłości.

Podczas leczenia lekiem Doribax i podobnie działającymi antybiotykami stwierdzono występowanie napadów drgawkowych. Antybiotyki, w tym Doribax, niszczą niektóre bakterie, jednakże może dojść do nasilonego wzrostu innych bakterii i grzybów. Jest to zjawisko zwane przerostem drobnoustrojów. Lekarz będzie kontrolować, czy taki przerost nie występuje u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie leczenie.

Leku Doribax nie należy wdychać, gdyż to może spowodować zapalenie płuc.

Dzieci i młodzież

Leku Doribax nie należy podawać dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Doribax

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o lekach ziołowych. Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- **kwasy walproinowe lub walproinianu sodu** (stosowanego w leczeniu padaczki, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, migren czy schizofrenii),
 - **probenecydu** (stosowanego w leczeniu dny lub dużego stężenia kwasu moczowego we krwi).
- Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien przyjmować lek Doribax w połączeniu z tymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem leku Doribax pacjentka powinna powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli:

- jest w ciąży, istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub gdy planuje ciążę; lekarz zadecyduje, czy powinna ona stosować Doribax;
- karmi piersią lub planuje karmienie piersią; lek ten może w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki i wpływać na dziecko. Dlatego lekarz zadecyduje, czy można stosować Doribax podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek DORIBAX

Dawkowanie leku Doribax

- O dawce i czasie trwania leczenia lekiem Doribax zadecyduje lekarz.

Dorośli (w tym osoby w wieku powyżej 65 lat)

- Zwykle dawka wynosi 500 mg, podawana co 8 godzin. Każdą dawkę podaje się przez godzinę lub cztery godziny.
- Leczenie trwa zwykle 5 do 14 dni.
- W razie chorób nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax do 250 mg podawaną przez godzinę lub cztery godziny, co 8 lub 12 godzin.

Sposób podawania leku Doribax

- Lek Doribax będzie przygotowany przez lekarza lub pielęgniarkę i podawany do jednej z żył pacjenta w postaci wlewu dożylnego (nazywanego też kroplówką) trwającego godzinę lub cztery godziny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Doribax

Objawy przedawkowania mogą obejmować wysypkę. Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Doribax, powinien niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Doribax

Jeśli pacjent obawia się, że została pominięta dawka leku Doribax, powinien skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Ważne jest, aby pacjent otrzymywał lek Doribax przez okres, który lekarz uważa za stosowny.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia poniższych objawów niepożądanych należy o tym bezzwłocznie powiadomić lekarza, gdyż może być konieczne natychmiastowe leczenie:

- Nagły obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka, wysypka, trudności z przelknięciem lub oddychaniem. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji), która może zagrażać życiu.
- Ciężkie reakcje skórne z rozległą wysypką i łuszczeniem się skóry oraz pęcherzami występującymi w obrębie jamy ustnej, oczu oraz narządów płciowych (martwica toksyczno-rozplywna naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona).
- Krwista biegunka przed, w trakcie lub po leczeniu lekiem Doribax (zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*).

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Bóle głowy.

Częste działania niepożądane (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Wysypka, świąd lub pokrzywka
- Biegunka
- Nudności
- Stan zapalny żyły w miejscu podania leku (kroplówki)
- Zakażenia grzybicze (pleśniawki) w obrębie ust lub pochwy
- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co może zwiększać ryzyko siniaczenia i krwawień
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać ryzyko zakażeń
- Drgawki.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. **Jak przechowywać lek DORIBAX**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce.

Dwie pierwsze cyfry oznaczają miesiąc; cztery następne cyfry oznaczają rok. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DORIBAX

- Substancją czynną leku jest dorypenem. Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu.

Jak wygląda lek Doribax i co zawiera opakowanie

Lek Doribax jest krystalicznym proszkiem barwy od białej do lekko żółtawej złamanej bieli w szklanej fiolce. Lek Doribax jest dostarczany w opakowaniach po 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 500 mg z użyciem fiolki 500 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiolki 500 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 500 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg z użyciem fiolki 500 mg

1. Dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do fiolki 500 mg i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.

2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia.
4. Odciągnąć 55 ml tego roztworu z worka infuzyjnego i usunąć. Aby podać 250 mg dorypenemu, należy podać całą pozostałą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Przechowywanie przygotowanego roztworu

Po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna) zawiesinę leku Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu produkt Doribax przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczenie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzinę.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.