

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doribax 250 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg doripeneemile.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber (infusioonipulber).

Valge kuni kahvatukollakas kristalne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Doribax on näidustatud täiskasvanutele järgnevalt loetletud infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- Haiglatekkene pneumoonia (sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia)
- Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Järgmises tabelis on toodud soovituslikud annused ja manustamisviis infektsioonide kaupa.

Infektsioon	Annus	Sagedus	Infusiooni kestus
Haiglatekkene pneumoonia, sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia	500 mg või 1 g	iga 8 tunni järel	1 või 4 tundi*
Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid	500 mg	iga 8 tunni järel	1 tund
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh põelonefriit	500 mg	iga 8 tunni järel	1 tund

* Suurenenud renaalse kliirensiga patsientidel (eriti kui kreatiniini kliirens $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$) ja/või infektsioonide korral, mille põhjustajaks on mittefermenteerivad gram-negatiivsed patogeendid (nagu *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.), võib kaaluda ravimi manustamist annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina. See annustamisrežiim põhineb farmakokineetilistel/farmakodünaamilistel andmetel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

** Lähtudes peamiselt farmakokineetika/farmakodünaamika kaalutlustest, võib 4-tunnine infusiooniaeg olla sobivam vähemtundlike patogeenide korral (vt lõik 5.1). Sellist annustamisskeemi tuleks kaaluda ka eriti raskete infektsioonide korral.

Ravi kestus

Tavaline doripeneemiravi kestus jääb vahemikku 5...14 päeva ning see peab lähtuma haiguse raskusest, infektsioonikohast, infektsiooni põhjustanud patogeenist ja kliinilise seisundi paranemisest. Haiglatekkese pneumooniaga (sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumooniaga) patsientidel on ravi kestus tavaliselt 10...14 päeva, kusjuures mittefermenteerivate gram-negatiivsete patogeenide (nagu *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.) poolt põhjustatud infektsiooniga patsientide ravi on tihti pigem maksimaalse kestusega (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes manustati doripeneemi kuni 14 päeva ja pikema ravi ohutust ei ole kindlaks tehtud. Pärast kliinilise paranemise saavutamist on võimalik üle minna intravenoosselt doripeneemi manustamiselt sobivale suukaudsele ravile.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, välja arvatud mõõduka kuni raske neerukahjustuse korral (vt allpool lõik *Neerukahjustus* ja lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kui patsiendil on kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens (CrCl) on >50 kuni ≤ 80 ml/min), ei tule annuseid kohandada.

Mõõduka neerukahjustuse korral (CrCl $\geq 30 \dots \leq 50$ ml/min) on doripeneemi annus 250 mg iga 8 tunni järel (vt lõik 6.6). Raske neerukahjustuse korral (CrCl < 30 ml/min) on doripeneemi annus 250 mg iga 12 tunni järel (vt lõik 6.6). Patsientidel, kellele on määratud ravim annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina, tuleb annust samamoodi kohandada (mõõduka neerukahjustuse korral: 500 mg iga 8 tunni järel; raske neerukahjustus: 500 mg iga 12 tunni järel).

Ravimit Doribax tuleb manustada ettevaatusega raske neerukahjustuse korral puudulike kliiniliste andmete ja eeldatava suurenenud ekspositsiooni tõttu doripeneemile ja tema metaboliidile (doripeneem-M-1).

Annus dialüüsi saavate patsientide puhul

Ravimi Doribax annustamise ja manustamise soovitused pidevat neeruasendusravi saavatele patsientidele on esitatud järgnevas tabelis:

CRRT protseduur	Glomerulaar-filtratsiooni määr	Annus	Sagedus	Infusiooniaeg ^{a,b}	Eesmärgi saavutamine (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5...30 ml/min	500 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l

CRRT: pidev neeruasendusravi; CVVH: pidev venovenosne hemofiltratsioon; CVVHDF: pidev venovenosne hemodiafiltratsioon; MIC: minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon

^a Ägeda neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad pidevat neeruasendusravi, on vajalik infusiooniaeg 4 tundi, võttes arvesse võimaliku karbapeneemide mitterenaalse kliirensi suurenemise ägeda neerupuudulikkusega patsientidel.

^b Kroonilise neerukahjustusega pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel võib infusiooniaeg olla kas 1 tund või 4 tundi. Vähem tundlike patogeene poolt põhjustatud infektsioonide või eriti raskete infektsioonide puhul võib peamiselt FK/FD kaalutlustel olla sobivam 4-tunnine infusiooniaeg maksimeerimaks protsentuaalset annustamisintervalli aega, millal doripeneemi plasmakontsentratsioon ületab minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ($\%T > MIC$) (vt lõik 5.1).

Annustamissoovitusi patogeene korral, mille MIC on > 1 mg/ml ei ole pideva neeruasendusravi jaoks kindlaks tehtud potentsiaalse doripeneemi ja doripeneem-M-1-metaboliidi kuhjumise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kuna doripeneem-M-1 metaboliidi kohta on kliinilisi andmeid vähe ning oodatav on suurenenud ekspositsioon, on pideval neeruasendusravil patsientide puhul soovitatav hoolikas ohutusjärelvalve (vt lõik 4.4).

Puudub piisav teave, mille alusel anda annuse kohandamise soovitusi hemodialüüsi muul meetodil saavatele patsientidele (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Lapsed

Doribax'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Doribax tuleb manustamiskõlblikuks muuta ning täiendavalt lahjendada (vt lõik 6.6) ja seejärel manustada veenisiseses infusioonina 1 või 4 tunni jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes.

Ülitundlikkus mõne muu karbapeneemi rea antibiootikumi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) ükskõik millise muu beetalaktaam-antibiootikumi suhtes (nt penitsilliinid või tsefalosporiinid).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldist

Langetades otsust doripeneemi kasutamise kohta konkreetsel patsiendil, tuleb lähtuda karbapeneem-antibiootikumi kasutamise asjakohasusest, tuginedes sellistele teguritele nagu infektsiooni raskusaste, resistentsuse esinemine teiste sobivate antibiootikumide suhtes ja karbapeneemi suhtes resistentsete bakterite esinemise risk.

Ettevaatlik tuleb olla antibiootikumi ja annuse valikul, kui ravitakse patsiente, kellel on hilise algusega ventilatsioonipneumoonia (> 5. haiglaravi päeval) või haiglatekkese pneumoonia muudel juhtudel, kui tekitajana kahtlustatakse või on kinnitunud vähenenud tundlikkusega patogeene, nt *Pseudomonas* spp. või *Acinetobacter* spp. (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Määratud näidustustel, kui kahtlustatakse *Pseudomonas aeruginosa* poolt põhjustatud infektsiooni esinemist või selle olemasolu on leidnud kinnitust, võib olla näidustatud samaaegne aminoglükosiidide kasutamine (vt lõik 4.1).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beetalaktaam-antibiootikume saanud patsientidel on tekkinud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkuse (anafülaktilisi) reaktsioone. Enne ravi algust ravimiga Doribax tuleb hoolikalt välja selgitada, kas patsiendil on olnud ülitundlikkusreaktsioone sama klassi või beetalaktaam-antibiootikumide suhtes. Sel juhul tuleb ravimit Doribax kasutada ettevaatusega. Kui peaks tekkima ülitundlikkusreaktsioon doripeneemi suhtes, tuleb ravim kohe ära jätta ja võtta kasutusele sobivad vastumeetmed. Tõsised ägedad ülitundlikkuse (anafülaktilised) reaktsioonid vajavad kiiret erakorralist ravi.

Krambid

Ravi ajal karbapeneemidega, sh doripeneemiga on esinenud krampe (vt lõik 4.8). Doripeneemi kliinilistes uuringutes esinesid krambid kõige sagedamini olemasolevate kesknärvisüsteemi (KNS) häiretega (nt insult või krambid anamneesis) või kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel ning annuste puhul, mis ületasid 500 mg.

Pseudomembranoosne koliit

Doribax'i kasutajatel on teatatud *Clostridium difficile* põhjustatud pseudomembranoossest koliidist, mille raskusaste võib olla kergest eluohtlikuni. Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib antibiootikumi võtmise ajal või pärast antibiootikumi võtmist kõhulahtisus (vt lõik 4.8).

Mittetundlike bakterite vohamine

Nagu kõiki antibiootikume, võib ka doripeneemi kasutamist seostada langenud tundlikkusega bakteritüvede väljakujunemise ja selektsiooniga. Patsiendi seisundit tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida. Kui superinfektsioon tekib, tuleb võtta kasutusele vastavad meetmed. Hoiduda tuleb pikaajalisest Doribax-ravist.

Ravimi koostoime valproehappega

Doripeneemi ja valproehappe/naatriumvalproaadi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Pneumoniit ravimi inhaleerimisel

Kui Doribax'i manustati uuringu ajal inhalatsiooni teel, tekkis pneumoniit. Seetõttu ei tohiks doripeneemi sel teel manustada.

Pidev neeruasendusravi

Pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel võib ekspositsioon metaboliit doripeneem-M-1-le suureneeda tasemeni, mille puhul siiani puuduvad *in vivo* ohutusandmed. Metaboliidil puudub farmakoloogiline aktiivsus sihtkoha suhtes, kuid muud võimalikud farmakoloogilised toimed on teadmata. Seetõttu on soovitatav hoolikas ohutusjärelvalve (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide populatsiooni kirjeldus

Kahes haiglatekkese pneumoonia (N=979) kliinilises uuringus oli 60%-l kliiniliselt hinnatud Doribax-ravi saavatest patsientidest kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia (*ventilator-associated pneumonia*, VAP). Neist 50%-l oli hilise algusega VAP (tekkis pärast viiepäevast kunstlikku ventilatsiooni) ja 54%-l oli APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II skoor >15 ja 32%-le patsientidest manustati kaasvalt aminoglükosiide (76%-le rohkem kui 3 päeva).

Kahes kliinilises uuringus oli tüsistunud intraabdominaalse infektsiooniga (N=962) patsientide seas mikrobioloogiliselt hinnatud Doribax-ravi korral kõige sagedasem anotoomiline infektsioonikoht apendiks (62%). Neist 51%-l oli ravi alguses generaliseerunud peritoniit. Muud infektsioonilised olid kooloni perforatsioon (20%), tüsistunud koletsüstiit (5%) ja muude piirkondade infektsioonid (14%). Ravi alguses oli 11%-l APACHE II skoor >10, 9,5%-l oli postoperatiivne infektsioon, 27%-l oli üks või mitu intraabdominaalset abstsessi ning 4%-l oli kaasuv baktereemia.

Tüsistunud kuseteede infektsioonidega (N=1179) patsientidel tehtud kahes kliinilises uuringus oli 52%-l mikrobioloogiliselt hinnatud Doribax-ravi saanud patsientidel tüsistunud alumiste kuseteede infektsioonid ning 48%-l põelonefriit, millest 16% oli tüsistunud. Kokku oli ravi alguses 54%-l patsiendil püsivad tüsistused, 9%-l kaasuv baktereemia ning 23%-l kaasuv infektsioon levofloksatsiinile resistentse uropatogeeni.

Kogemused raskelt immunokomprimeeritud patsientidega, kes saavad immunosupressiivset ravi ja kellel on väljendunud neutropeenia, on piiratud, kuna see populatsioon jäeti III faasi uuringutest välja.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doripeneem läbib tsütokroom P450 (CYP450) vahendatud metabolismi vähesel määral või üldse mitte. *In vitro* uuringud on näidanud, et doripeneem ei pärsi ega aktiveeri CYP450 toimet. Seetõttu ei ole oodata CYP450-ga seotud ravimite koosmõjusid (vt lõik 5.2).

On näidatud, et doripeneemi ja valproehappe koosmanustamine vähendab seerumi valproehappe taset märkimisväärselt alla terapeutilise vahemiku. Valproehappe vähenenud tase võib põhjustada ebaadekvaatse kontrolli krampide üle. Ühes koostoimeuuringus vähenes valproehappe seerumikontsentratsioon märgatavalt (AUC vähenes 63%) pärast doripeneemi ja valproehappe koosmanustamist. Koostoime algas kiiresti. Kuna patsientidele manustati ainult neli doripeneemi annust, ei saa välistada valproehappe taseme edasist vähenemist pikemaajalisel koosmanustamisel. Valproehappe taseme langusest on teatatud ka koosmanustamisel teiste karbapeneemidega, saavutades 60...100% languse valproehappe tasemes ligikaudu kahe päevaga. Seetõttu tuleks kaaluda alternatiivset antibakteriaalset või täiendavat krambivastast ravi.

Probenetsiid konkureerib doripeneemiga renaalse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab doripeneemi väljutamist neerude kaudu. Koostoimeuuringus suurenes probenetsiidi samaaegsel

manustamisel doripeneemi keskmine AUC 75%. Seetõttu ei soovitata probenetsiidi manustada koos ravimiga Doribax. Välistada ei saa koostoimeid teiste renaalse tubulaarse sekretsiooni teel erituvate ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doripeneemi kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele pole teada. Ravimit Doribax ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole kindlalt hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas doripeneem eritub rinnapiima. Rottidel tehtud uuringud on näidanud, et doripeneem ja selle metaboliidid imenduvad rinnapiima. Kui otsustatakse imetamise jätkamise/katkestamise või Doribax-ravi jätkamise/katkestamise üle, tuleb arvestada rinnaga toitmise kasu lapsele ja Doribax-ravi kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed doripeneemravi võimalike mõjude kohta meeste või naiste viljakusele. Doripeneemi intravenoosel manustamisel ei täheldatud kõrvaltoimeid ravimit saanud isaste ja emaste rottide fertiilsusele ega postnataalsele arengule ning järglaskonna reproduktiivkäitumisele annustes, mis olid kuni 1 g/kg ööpäevas (AUC alusel on ravimi ekspositsioon vähemalt võrdne ekspositsiooniga inimestel, kellele manustatakse iga 8 h järel annus 500 mg).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi Doribax toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid tehtud. Baseerudes teatatud kõrvaltoimete andmetele, ei ole tõenäoline, et Doribax mõjutaks autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 3142 täiskasvanul (1817 said ravimit Doribax) tekkis ravimiga Doribax (500 mg iga 8 tunni järel) seoses kõrvaltoimeid 32%-l. Ravimi Doribax jättis kõrvaltoimete tõttu ära kokku 0,1% patsienti. Doribax-ravi katkestamise tinginud kõrvaltoimed olid iiveldus (0,1%), kõhulahtisus (0,1%), nahasügelamine (0,1%), tupe seeninfektsioon (0,1%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (0,2%) ja nahalööve (0,2%). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (10%), kõhulahtisus (9%) ja iiveldus (8%).

Ravimi ohutusprofiil ligikaudu 500 patsiendil, kes said I, II ja III faasi kliiniliste uuringute jooksul ravi Doribax'iga annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina, oli kooskõlas ohutusprofiiliga patsientidel, kes said ravimit annuses 500 mg iga 8 tunni järel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Ravimi Doribax kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt registreeritud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevalt, jaotatuna sageduse alusel. Kõrvaltoimete sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ravimi Doribax kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt registreeritud kõrvaltoimed	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: suuõõne kandidiaas, tupe seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: trombotsütopeenia, neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4) Teadmata: anafülaksia (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired	Väga sage: peavalu Aeg-ajalt: krampid (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Sage: veenipõletik
Seedetrakti häired	Sage: iiveldus, kõhulahtisus Aeg-ajalt: <i>C. difficile</i> koliit (vt lõik 4.4)
Maksa- ja sapiteede häired	Sage: maksaensüümide aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: lööve, sügelemine Teadmata: epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom

4.9 Üleannustamine

I faasi uuringus tervetel patsientidel, kellele infundeeriti 2 g doripeneemi 1 tunni vältel iga 8 tunni järel 10 kuni 14 päeva jooksul, oli lööbe esinemissagedus väga sage (8-st patsiendist 5-l). Lööve kadus 10 päeva jooksul pärast doripeneemi manustamise lõpetamist.

Üleannustamise korral tuleb Doribax ära jätta ning rakendada üldtoetavat ravi, kuni toimeaine on organismist neerude kaudu väljutatud. Doribax on eemaldatav pideva neeruasendusravi või hemodialüüsi teel (vt lõik 5.2). Üleannustamise ravis puudub siiski mõlema raviviisi kasutamise kogemus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01DH04.

Toimemehhanism

Doripeneem on sünteetiline antibakteriaalne karbapeneem.

Doripeneemi bakteritsiidne toime seisneb bakteriraku seina biosünteesi pärssimises. Doripeneem inaktiveerib paljusid essentsiaalseid penitsilliini siduvaid valke (PBP-d), mille tagajärjel rakuseina süntees pärsitakse ning rakk sureb.

In vitro uuringud doripeneemiga on näidanud, et doripeneemil on nõrk antagonistlik mõju teiste antibakteriaalsete ainete suhtes ja vastupidi. On täheldatud aditiivset ja nõrka sünergilist toimet *Pseudomonas aeruginosa* suhtes amikatsiini ja levofloksatsiiniga ning gram-positiivsete bakterite suhtes daptomütsiini, linesoliidi, levofloksatsiini ja vankomütsiiniga.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt teiste beetalaktaamidega on prekliinilistes farmakokineetika/farmakodünaamika uuringutes näidatud, et aeg, mil doripeneemi plasmakontsentratsioon ületab haigustekitaja minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (%T>MIC), korreleerub tõhususega kõige paremini. Lõppenud III faasi katsetustel ja populatsiooni FK andmetele tuginevate haigustekitaja tundlikkuse tulemustel põhinevad Monte Carlo simulatsioonitestid viitasid, et %T>MIC sihtmärk 35% saavutati enam kui 90%

patsientidest, kellel oli haiglatekkene pneumoonia, tüsistunud kuseteede infektsioonid ja tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid ning seda kõikide neerufunktsiooni häire raskusastmete puhul.

Doripeneemi infusioonaja pikendamine 4 tunnini suurendab kasutatud annuse %T>MIC ja selle alusel on võimalik manustada 4-tunnist infusiooni patsientidele, kellel on haiglatekkene pneumoonia, sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia. Saavutamaks eesmärki 50% T>MIC vähemalt 95%-l patientidest, võib raskesti haigetele ja nõrgenenud immuunvastusega patsientidele 4-tunnine infusioon olla sobivam, kui doripeneemi MIC teadaoleva(te)le või tõenäolis(t)ele patogeeni(de)le on määratud või on see eeldatavalt $\geq 0,5$ mg/l (vt lõik 4.2). Monte Carlo simulatsioonitesti toetasid raviskeemi 500 mg 4-tunnine infusioon iga 8 tunni järel normaalse neerufunktsiooniga uuritavate puhul, kui doripeneemi MIC on ≤ 4 mg/l.

Resistentsuse mehhanism

Doripeneemi mõjutavad bakteriaalse resistentsuse mehhanismid on muuhulgas toimeaine inaktiveerimine karbapeneemi hüdroolüüsivate ensüümide toimet, mutantsed või omandatud PBPd, välismembraani läbilaskvuse vähenemine ning aktiivne väljaviimine rakust. Doripeneem on stabiilne enamiku beetalaktaamide hüdroolüüsi suhtes, siia alla kuuluvad nii gram-positiivsete kui ka -negatiivsete bakterite penitsillinaasid ja tsefalosporinaasid, v.a suhteliselt vähelevinud karbapeneemi hüdroolüüsivad beetalaktamaasid. Liigid, mis on resistentsed teiste karbapeneemide suhtes, on üldiselt ko-resistentsed ka doripeneemi suhtes. Metitsiliin-resistentsed stafülokokke tuleks alati lugeda ka doripeneemile resistentsseks. Sarnaselt teistele antibiootikumidele (sh karbapeneemidele) on kinnitust leidnud doripeneemi resistentsed bakteritüvesid selekteeriv toime.

Tundlikkuslaved

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee testides (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kinnitatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni laved on järgmised:

Liigiga mitteseotud	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
Stafülokokid	järeldatud metitsilliini tundlikkuslaved
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp., v.a. <i>S. pneumoniae</i> :	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
Enterokokid	„mittevastav sihtmärk“
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
<i>N.gonorrhoeae</i>	ebapiisavad andmed
Anaeroobid	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse olemasolu konkreetse liigi osas võib varieeruda, sõltudes geograafilisest asukohast ja ajast. Juhinduda tuleks kohalikest resistentsust käsitlevatest andmetest, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida ekspertidega, kui kohalik resistentsuse olukord on selline, et ravimi mõju vähemalt osade infektsioonide puhul on küsitav.

Euroopa Liidus on kirjeldatud karbapeneemile resistentsete organismidega seotud lokaliseeritud infektsioonipuhanguid. Alltoodud teave annab vaid ligikaudse juhise tõenäosuse kohta, kas mikroorganism on doripeneemi suhtes tundlik või mitte.

Enamasti tundlikud liigid

Gram-positiivsed aeroobid

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (ainult metitsilliini suhtes tundlikud tüved)*[^]

Staphylococcus spp. (ainult metitsilliini suhtes tundlikud tüved)[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gram-negatiivsed aeroobid

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.

Anaeroobid

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia^{S+}

*Pseudomonas aeruginosa**

Loomulikult resistentsed organismid

Gram-positiivsed aeroobid

Enterococcus faecium

Gram-negatiivsed aeroobid

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

* liigid, mille suhtes on kliinilistes uuringutes toimet täheldatud

\$ liigid, millel on loomulikult keskmine tundlikkus

+ liigid, millel on >50% omandatud resistentsus ühes või enamas liikmesriigis

^ kõiki metitsilliin-resistentseid stafülokokke tuleb käsitleda kui doripeneemile resistentseid

Kliiniliste uuringute andmed

Ventilatsioonipneumoonia

233 patsiendil, kellel arenes hilinenud algusega VP (ventilatsioonipneumoonia), viidi läbi samaväärsusuuring, milles võrreldi doripeneemi (uuringuravimi) 7-päevast ravikuuri (1 gramm iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina) imipeneemi/tsilastatiini 10-päevase ravikuuriga (1 gramm iga 8 tunni järel 1-tunnise infusioonina) ning lisaks oli lubatud patsientide spetsiifiline adjuvantravi; uuringuravimi ja imipeneemi/tsilastatiini samaväärsus jäi tõestamata. Andmeid monitoorinud sõltumatu komitee soovitusel katkestati uuring varases faasis. Päeval 10 oli tervenemise määr doripeneemravi patsiendirühmas arvuliselt väiksem uuritavatel, kes kuulusid primaarse mikrobioloogiliselt ravikavatsusliku (MITT, *primary microbiological intent-to-treat*) (45,6% versus 56,8%; 95% UI: -26,3%; 3,8%) ning koprimaarse mikrobioloogiliselt hinnatava (ME, *co-primary microbiologically evaluable*) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95% UI -34,7%; 0,8%) analüüsi alarühmadesse. Igal põhjusel suremuse üldine määr 28 päeva jooksul oli arvuliselt suurem MITT analüüsi alarühmas doripeneemravi saanud uuritavate seas (21,5% versus 14,8%; 95% UI: -5,0%; 18,5%). Kliinilise tervenemise erinevused doripeneem versus imipeneem/tsilastatiinravi korral olid suuremad patsientide seas, kellel oli APACHE skoor > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) ja patsientide seas, kellel oli *Pseudomonas aeruginosa* infektsioon (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doripeneemi keskmine C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ oli tervetel vabatahtlikel erinevates uuringutes pärast 500 mg manustamist 1 tunni vältel vastavalt 23 µg/ml ja 36 µg.h/ml. Erinevates uuringutes oli doripeneemi keskmine C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ tervetel uuritavatel pärast 500 mg ja 1 g manustamist 4 tunni vältel vastavalt ligikaudu 8 µg/ml ja 17 µg/ml ning 34 µg.h/ml ja 68 µg.h/ml. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel ei kuhju doripeneem pärast mitut veenisist infusiooni (500 mg või 1 g iga 8 tunni järel 7 kuni 10 päeva).

Doripeneemi üksikannuse farmakokineetilised näitajad 4-tunnise infusiooni järel tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel vastavad tsüstilise fibroosita täiskasvanutel täheldatavatele näitajatele. Adekvaatseid ja hästikontrollitud uuringuid doripeneemi ohutuse ja efektiivsuse kohta tsüstilise fibroosiga patsientidel läbi viidud ei ole.

Jaotumine

Doripeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega oli ligikaudu 8,1% ja see on sõltumatu plasmakontsentratsioonist. Püsiseisundis oli jaotusruumala ligikaudu 16,8 l, mis on sarnane inimese rakuvälise vedelikumahuga. Doripeneem jõuab hästi mitmetesse kehavedelikesse ja -kudedesse, nagu emakakude, retroperitoneaalne vedelik, eesnäärmekude, sapipõiekuude ja uriin.

Biotransformatsioon

Doripeneemi metabolism mikrobioloogiliselt inaktiivseks avatud tsükliga metaboliidiks kulgeb peamiselt dehüdropeptidaasi-I kaudu. Doripeneem läbib tsütokroom P450 (CYP450) vahendatud metabolismi vähesel määral või üldse mitte. *In vitro* uuringud on näidanud, et doripeneem ei pärsi ega aktiveeri CYP isovormide 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 toimet.

Eritumine

Doripeneem väljutatakse peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Doripeneemi keskmine plasma terminaalne poolväärtusaeg on tervetel noortel täiskasvanutel ligikaudu 1 tund ja plasmakliirens 15,9 l/h. Keskmine renaalne kliirens on 10,3 l/h. Arvestades probenetsiidi samaaegsel manustamisel täheldatud doripeneemi eliminatsiooni olulist langust, viitab ulatuslik renaalne kliirens sellele, et doripeneem läbib nii glomerulaarfiltratsiooni, tubulaarse sekretsiooni kui ka tagasiimendumise. Tervetele noortele täiskasvanutele manustatud ühekordse 500 mg ravimi Doribax annuse puhul leiti uriinist vastavalt 71% muutumatul kujul toimeainena ja 15% avatud tsükliga metaboliidina. Pärast radiomärgistatud 500 mg doripeneemi ühekordset manustamist tervetele noortele täiskasvanutele leiti väljaheites alla 1% üldradioaktiivsusest. Doripeneemi farmakokineetika on lineaarne annusevahemikus 500 mg kuni 2 g, manustatuna intravenoosse infusioonina 1 tunni vältel, ja annusevahemikus 500 mg kuni 1 g, manustatuna intravenoosse infusioonina 4 tunni vältel.

Neerukahjustus

Pärast 500 mg ravimi Doribax ühekordset manustamist suurenes kerge ($\text{CrCl } 51 \dots 79 \text{ ml/min}$), keskmise ($\text{CrCl } 31 \dots 50 \text{ ml/min}$) ja raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$) uuritavatel doripeneemi AUC vastavalt 1,6; 2,8 ja 5,1 korda, võrreldes samaealiste tervete uuritavatega, kelle neerufunktsioon on normaalne ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$). Võrreldes tervete uuritavatega on raske neerukahjustusega patsientidel mikrobioloogiliselt inaktiivse avatud ahelaga metaboliidi (doripeneem-M-1) AUC eeldatavasti märgatavalt suurem. Keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidel tuleb annuseid kohandada (vt lõik 4.2).

Pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel on vajalik kohandada ravimi Doribax annust (vt lõik 4.2). Uuringus 12 lõppjärgus neeruhaigusega uuritaval manustati doripeneemi ühekordne 500 mg annus 1-tunnise intravenoosse infusioonina; võrreldes tervete isikutega suurenes süsteemne ekspositsioon doripeneemile ja doripeneem-M-1-le. 12-tunnise CVVH seansi jooksul eemaldatud doripeneemi ja doripeneem-M-1 kogused olid vastavalt ligikaudu 28% ja 10% annusest, 12-tunnise CVVHDF seansi jooksul vastavalt ligikaudu 21% ja 8% annusest. Pideva neeruasendusravi patsientide annustamissoovitused on välja töötatud niimoodi, et need tagaksid samasuguse süsteemse ekspositsiooni doripeneemile nagu normaalse neerufunktsiooniga isikutel, kes saavad 500 mg doripeneemi 1-tunnise infusiooniga, et säilitada doripeneemi kontsentratsioon, mis on suurem kui minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon 1 mg/l ajavahemiku jooksul, mis on vähemalt 35% annustamisintervallist, kuid säilitades samas ekspositsiooni doripeneemile ja doripeneem-M-1 metaboliidile väiksemana kui täheldati pärast 1 g doripeneemi manustamist 1-tunnise infusiooniga iga 8 tunni järel tervetele uuritavatele. Need annustamissoovitused on saadud pideval neeruasendusravi lõppjärgus neeruhaigete andmete modelleerimisel, kusjuures on arvestatud karbapeneemide mitterenaalse kliirensi võimalikku suurenemist ägeda neerupuudulikkusega patsientidel võrreldes kroonilise neerukahjustusega patsientidega. Patsiendirühmas oli doripeneem-M-1 eliminatsioon aeglane ning poolväärtusaeg (ja AUC) ei olnud rahuldavalt määratud. Seetõttu ei saa välistada, et pideva neeruasendusravi patsientidel tekkiv ekspositsioon on arvestuslikust suurem, seega ka suurem kui ekspositsioon metaboliidile pärast 1 g doripeneemi manustamist 1-tunnise infusiooniga iga 8 tunni järel tervetele uuritavatele. Metaboliidile ekspositsiooni suurenemise tagajärjed *in vivo* on teadmata, sest puuduvad andmed farmakoloogilise toime kohta, välja arvatud antimikroobne aktiivsus (vt lõik 4.4). Kui doripeneemi annust on suurendatud üle pideva neeruasendusravi korral soovitatud annuse on süsteemne ekspositsioon metaboliit-M-1-le veelgi enam suurenenud. Sellise ekspositsiooni suurenemise kliinilised tagajärjed ei ole teada.

Võrreldes tervete uuritavatega on süsteemne ekspositsioon doripeneemile ja doripeneem-M-1-le märgatavalt tõusnud lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kes saavad hemodialüüsi. Kui kuue lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendiga tehtud uuringus manustati ühekordselt 500 mg doripeneemi veenisisesse infusiooni teel, olid 4-tunnise hemodialüüsiseansi ajal eemaldatud doripeneemi ja doripeneem-M-1 kogused vastavalt ligikaudu 46% ja 6% annusest. Puudub piisav informatsioon, et anda annustamissoovitusi patsientidele, kes saavad vahelduvat hemodialüüsi või dialüüsi muul viisil kui pidev neeruasendusravi (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole doripeneemi farmakokineetika kindlaks tehtud. Et doripeneem ei läbi maksa ainevahetust, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt doripeneemi farmakokineetikat.

Eakad

Vanuse mõju doripeneemi farmakokineetikale hinnati tervete eakate meeste ja naiste puhul (vanuses 66–84 aastat). Doripeneemi AUC suurenes eakatel täiskasvanutel noortega võrreldes 49%. Neid muutusi seostatakse peamiselt eest tingitud neerufunktsiooni muutustega. Eakatel on soovitatav annuseid kohandada vaid keskmise kuni raske neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.2).

Sugu

Soo mõju doripeneemi farmakokineetikale hinnati tervetel meestel ja naistel. Doripeneemi AUC oli naistel 13% suurem kui meestel. Annuse kohandamine soo tõttu ei ole vajalik.

Rass

Rassi mõju doripeneemi farmakokineetikale on uuritud populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil. Eri rassirühmades ei täheldatud olulist erinevust doripeneemi kliirensi osas ning seetõttu ei tule eri rassidel annuseid kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Siiski, seoses korduva annuse toksilisuse uuringute ülesehituse ja farmakokineetika erinevustega loomadel ja inimestel, ei olnud loomade kestev ekspositsioon ravimile uuringute käigus tagatud.

Uuringud rottide ja küülikutega ei kinnitanud reproduktsioonitoksilisust. Samas on need tulemused piiratud olulisusega, kuna uuringud viidi läbi ühekordse päevase annusega, mis on vähem kui kümnendik päevasest doripeneemi ekspositsioonikestusest loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.3.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamine: pärast manustamiskõlblikuks muutmist steriilse süstevee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib Doribax'i suspensiooniga viaali hoida kuni 1 tund temperatuuril alla 30°C enne infusioonikotti ülekandmist ja lahjendamist.

Pärast infusioonikotis lahjendamist säilitatakse ravimi Doribax infusioone toatemperatuuril või külmkapis vastavalt tabelis toodud aegadele:

Ajavahemik, mille vältel Doribax'i infusioonilahuste manustamiskõlblikuks muutmine, lahjendamine ja infusioon peab olema tehtud

Infusioonilahus	Toatemperatuuril hoitav lahus	Külmkapis (2°C...8°C) hoitav lahus
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus	12 tundi	72 tundi*
⁺ 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus	4 tundi	24 tundi*

* Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb infusioon toatemperatuurini soojendada toatemperatuuri stabiilsusaja jooksul, eeldusel et kogu külmkapis hoitud aeg, toatemperatuurini soojendamise aeg ning infusiooni manustamise aeg ei ületa külmkapis hoidmise stabiilsusaega.

⁺ Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus tuleb tarvitada 1 tunni jooksul.

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on ülalolevas tabelis toodud aegade ja lahuste suhtes kontrollitud.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks tuleb toode manustada kohe. Vastasel korral vastutab kasutamiseelse säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a juhul, kui lahuse manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonilahuse säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist (tüüp I) 20 ml viaalid.

Ravim on saadaval 10 viaali sisaldavate kartongkarpidena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Doribax tuleb manustamiskõlblikuks muuta ning enne infusiooni täiendavalt lahjendada.

250 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 250 mg viaali

1. Lisage 10 ml steriilset süstevett või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 250 mg viaali ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 50 ml või 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks. Manustage kogu infusioonilahus, et saada 250 mg doripeneemi annus.

Doribax'i infusioonilahuste värvus võib olla selge värvitu kuni selge helekollakas lahus. Värvuse erinevused selles vahemikus ei mõjuta ravimi toimet.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuli 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doribax 500 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg doripeneemile.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber (infusioonipulber).

Valge kuni kahvatukollakas kristalne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Doribax on näidustatud täiskasvanutele järgnevalt loetletud infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- Haiglatekkene pneumoonia (sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia)
- Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Järgmises tabelis on toodud soovituslikud annused ja manustamisviis infektsioonide kaupa.

Infektsioon	Annus	Sagedus	Infusiooni kestus
Haiglatekkene pneumoonia, sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia	500 mg või 1 g	iga 8 tunni järel	1 või 4 tundi*
Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid	500 mg	iga 8 tunni järel	1 tund
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh põelonefriit	500 mg	iga 8 tunni järel	1 tund

* Suurenenud renaalse kliirensiga patsientidel (eriti kui kreatiniini kliirens $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$) ja/või infektsioonide korral, mille põhjustajaks on mittefermenteerivad gram-negatiivsed patogeendid (nagu *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.), võib kaaluda ravimi manustamist annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina. See annustamisrežiim põhineb farmakokineetilistel/farmakodünaamilistel andmetel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

** Lähtudes peamiselt farmakokineetika/farmakodünaamika kaalutlustest, võib 4-tunnine infusiooniaeg olla sobivam vähemtundlike patogeenide korral (vt lõik 5.1). Sellist annustamisskeemi tuleks kaaluda ka eriti raskete infektsioonide korral.

Ravi kestus

Tavaline doripeneemiravi kestus jääb vahemikku 5...14 päeva ning see peab lähtuma haiguse raskusest, infektsioonikohast, infektsiooni põhjustanud patogeenist ja kliinilise seisundi paranemisest. Haiglatekkese pneumooniaga (sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumooniaga) patsientidel on ravi kestus tavaliselt 10...14 päeva, kusjuures mittefermenteerivate gram-negatiivsete patogeenide (nagu *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.) poolt põhjustatud infektsiooniga patsientide ravi on tihti pigem maksimaalse kestusega (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes manustati doripeneemi kuni 14 päeva ja pikema ravi ohutust ei ole kindlaks tehtud. Pärast kliinilise paranemise saavutamist on võimalik üle minna intravenoosselt doripeneemi manustamiselt sobivale suukaudsele ravile.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, välja arvatud mõõduka kuni raske neerukahjustuse korral (vt allpool lõik *Neerukahjustus* ja lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kui patsiendil on kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens (CrCl) on >50 kuni ≤ 80 ml/min), ei tule annuseid kohandada.

Mõõduka neerukahjustuse korral (CrCl $\geq 30 \dots \leq 50$ ml/min) on doripeneemi annus 250 mg iga 8 tunni järel (vt lõik 6.6). Raske neerukahjustuse korral (CrCl < 30 ml/min) on doripeneemi annus 250 mg iga 12 tunni järel (vt lõik 6.6). Patsientidel, kellele on määratud ravim annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina, tuleb annust samamoodi kohandada (mõõduka neerukahjustuse korral: 500 mg iga 8 tunni järel; raske neerukahjustus: 500 mg iga 12 tunni järel).

Ravimit Doribax tuleb manustada ettevaatusega raske neerukahjustuse korral puudulike kliiniliste andmete ja eeldatava suurenenud ekspositsiooni tõttu doripeneemile ja tema metaboliidile (doripeneem-M-1).

Annus dialüüsi saavate patsientide puhul

Ravimi Doribax annustamise ja manustamise soovitused pidevat neeruasendusravi saavatele patsientidele on esitatud järgnevas tabelis:

CRRT protseduur	Glomerulaar-filtratsiooni määr	Annus	Sagedus	Infusiooniaeg ^{a,b}	Eesmärgi saavutamine (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l
CVVHDF	$5 \dots 30$ ml/min	500 mg	Iga 12 h järel	4 tundi	≤ 1 mg/l

CRRT: pidev neeruasendusravi; CVVH: pidev venovenosne hemofiltratsioon; CVVHDF: pidev venovenosne hemodiafiltratsioon; MIC: minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon

^a Ägeda neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad pidevat neeruasendusravi, on vajalik infusiooniaeg 4 tundi, võttes arvesse võimaliku karbapeneemide mitterenaalse kliirensi suurenemise ägeda neerupuudulikkusega patsientidel.

^b Kroonilise neerukahjustusega pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel võib infusiooniaeg olla kas 1 tund või 4 tundi. Vähem tundlike patogeenide poolt põhjustatud infektsioonide või eriti raskete infektsioonide puhul võib peamiselt FK/FD kaalutlustel olla sobivam 4-tunnine infusiooniaeg maksimeerimaks protsentuaalset annustamisintervalli aega, millal doripeneemi plasmakontsentratsioon ületab minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ($\%T > MIC$) (vt lõik 5.1).

Annustamissoovitusi patogeenide korral, mille MIC on > 1 mg/ml ei ole pideva neeruasendusravi jaoks kindlaks tehtud potentsiaalse doripeneemi ja doripeneem-M-1-metaboliidi kuhjumise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kuna doripeneem-M-1 metaboliidi kohta on kliinilisi andmeid vähe ning oodatav on suurenenud ekspositsioon, on pideval neeruasendusravil patsientide puhul soovitatav hoolikas ohutusjärelvalve (vt lõik 4.4).

Puudub piisav teave, mille alusel anda annuse kohandamise soovitusi hemodialüüsi muul meetodil saavatele patsientidele (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Lapsed

Doribax'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Doribax tuleb manustamiskõlblikuks muuta ning täiendavalt lahjendada (vt lõik 6.6) ja seejärel manustada veenisiseses infusioonina 1 või 4 tunni jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes.

Ülitundlikkus mõne muu karbapeneemi rea antibiootikumi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) ükskõik millise muu beetalaktaam-antibiootikumi suhtes (nt penitsilliinid või tsefalosporiinid).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldist

Langetades otsust doripeneemi kasutamise kohta konkreetsel patsiendil, tuleb lähtuda karbapeneem-antibiootikumi kasutamise asjakohasusest, tuginedes sellistele teguritele nagu infektsiooni raskusaste, resistentsuse esinemine teiste sobivate antibiootikumide suhtes ja karbapeneemi suhtes resistentsete bakterite esinemise risk.

Ettevaatlik tuleb olla antibiootikumi ja annuse valikul, kui ravitakse patsiente, kellel on hilise algusega ventilatsioonipneumoonia (> 5. haiglaravi päeval) või haiglatekkese pneumoonia muudel juhtudel, kui tekitajana kahtlustatakse või on kinnitunud vähenenud tundlikkusega patogeeneid, nt *Pseudomonas* spp. või *Acinetobacter* spp. (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Määratud näidustustel, kui kahtlustatakse *Pseudomonas aeruginosa* poolt põhjustatud infektsiooni esinemist või selle olemasolu on leidnud kinnitust, võib olla näidustatud samaaegne aminoglükosiidide kasutamine (vt lõik 4.1).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beetalaktaam-antibiootikume saanud patsientidel on tekkinud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkuse (anafülaktilisi) reaktsioone. Enne ravi algust ravimiga Doribax tuleb hoolikalt välja selgitada, kas patsiendil on olnud ülitundlikkusreaktsioone sama klassi või beetalaktaam-antibiootikumide suhtes. Sel juhul tuleb ravimit Doribax kasutada ettevaatusega. Kui peaks tekkima ülitundlikkusreaktsioon doripeneemi suhtes, tuleb ravim kohe ära jätta ja võtta kasutusele sobivad vastumeetmed. Tõsised ägedad ülitundlikkuse (anafülaktilised) reaktsioonid vajavad kiiret erakorralist ravi.

Krambid

Ravi ajal karbapeneemidega, sh doripeneemiga on esinenud krampe (vt lõik 4.8). Doripeneemi kliinilistes uuringutes esinesid krambid kõige sagedamini olemasolevate kesknärvisüsteemi (KNS) häiretega (nt insult või krambid anamneesis) või kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel ning annuste puhul, mis ületasid 500 mg.

Pseudomembranoosne koliit

Doribax'i kasutajatel on teatatud *Clostridium difficile* põhjustatud pseudomembranoossest koliidist, mille raskusaste võib olla kergest eluohtlikuni. Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib antibiootikumi võtmise ajal või pärast antibiootikumi võtmist kõhulahtisus (vt lõik 4.8).

Mittetundlike bakterite vohamine

Nagu kõiki antibiootikume, võib ka doripeneemi kasutamist seostada langenud tundlikkusega bakteritüvede väljakujunemise ja selektsiooniga. Patsiendi seisundit tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida. Kui superinfektsioon tekib, tuleb võtta kasutusele vastavad meetmed. Hoiduda tuleb pikaajalisest Doribax-ravist.

Ravimi koostoime valproehappega

Doripeneemi ja valproehappe/naatriumvalproaadi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Pneumoniit ravimi inhaleerimisel

Kui Doribax'i manustati uuringu ajal inhalatsiooni teel, tekkis pneumoniit. Seetõttu ei tohiks doripeneemi sel teel manustada.

Pidev neeruasendusravi

Pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel võib ekspositsioon metaboliit doripeneem-M-1-le suureneva tasemeni, mille puhul siiani puuduvad *in vivo* ohutusandmed. Metaboliidil puudub farmakoloogiline aktiivsus sihtkoha suhtes, kuid muud võimalikud farmakoloogilised toimed on teadmata. Seetõttu on soovitatav hoolikas ohutusjärelvalve (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide populatsiooni kirjeldus

Kahes haiglatekkese pneumoonia (N=979) kliinilises uuringus oli 60%-l kliiniliselt hinnatud Doribax-ravi saavatest patsientidest kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia (*ventilator-associated pneumonia*, VAP). Neist 50%-l oli hilise algusega VAP (tekkis pärast viiepäevast kunstlikku ventilatsiooni) ja 54%-l oli APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II skoor >15 ja 32%-le patsientidest manustati kaasvalt aminoglükosiide (76%-le rohkem kui 3 päeva).

Kahes kliinilises uuringus oli tüsistunud intraabdominaalse infektsiooniga (N=962) patsientide seas mikrobioloogiliselt hinnatud Doribax-ravi korral kõige sagedasem anatoomiline infektsioonikoht apendiks (62%). Neist 51%-l oli ravi alguses generaliseerunud peritoniit. Muud infektsioonilised olid kooloni perforatsioon (20%), tüsistunud koletsüstiit (5%) ja muude piirkondade infektsioonid (14%). Ravi alguses oli 11%-l APACHE II skoor >10, 9,5%-l oli postoperatiivne infektsioon, 27%-l oli üks või mitu intraabdominaalset abstsessi ning 4%-l oli kaasuv baktereemia.

Tüsistunud kuseteede infektsioonidega (N=1179) patsientidel tehtud kahes kliinilises uuringus oli 52%-l mikrobioloogiliselt hinnatud Doribax-ravi saanud patsientidel tüsistunud alumiste kuseteede infektsioonid ning 48%-l põelonefriit, millest 16% oli tüsistunud. Kokku oli ravi alguses 54%-l patsiendil püsivad tüsistused, 9%-l kaasuv baktereemia ning 23%-l kaasuv infektsioon levofloksatsiinile resistentse uropatogeeniga.

Kogemused raskelt immunokomprimeeritud patsientidega, kes saavad immunosupressiivset ravi ja kellel on väljendunud neutropeenia, on piiratud, kuna see populatsioon jäeti III faasi uuringutest välja.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doripeneem läbib tsütokroom P450 (CYP450) vahendatud metabolismi vähesel määral või üldse mitte. *In vitro* uuringud on näidanud, et doripeneem ei pärsi ega aktiveeri CYP450 toimet. Seetõttu ei ole oodata CYP450-ga seotud ravimite koosmõjusid (vt lõik 5.2).

On näidatud, et doripeneemi ja valproehappe koosmanustamine vähendab seerumi valproehappe taset märkimisväärselt alla terapeutilise vahemiku. Valproehappe vähenenud tase võib põhjustada ebaadekvaatse kontrolli krampide üle. Ühes koostoimeuuringus vähenes valproehappe seerumikontsentratsioon märgatavalt (AUC vähenes 63%) pärast doripeneemi ja valproehappe koosmanustamist. Koostoime algas kiiresti. Kuna patsientidele manustati ainult neli doripeneemi annust, ei saa välistada valproehappe taseme edasist vähenemist pikemaajalisel koosmanustamisel. Valproehappe taseme langusest on teatatud ka koosmanustamisel teiste karbapeneemidega, saavutades 60...100% languse valproehappe tasemes ligikaudu kahe päevaga. Seetõttu tuleks kaaluda alternatiivset antibakteriaalset või täiendavat krambivastast ravi.

Probenetsiid konkureerib doripeneemiga renaalse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab doripeneemi väljutamist neerude kaudu. Koostoimeuuringus suurenes probenetsiidi samaaegsel

manustamisel doripeneemi keskmine AUC 75%. Seetõttu ei soovitata probenetsiidi manustada koos ravimiga Doribax. Välistada ei saa koostoimeid teiste renaalse tubulaarse sekretsiooni teel erituvate ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doripeneemi kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele pole teada. Ravimit Doribax ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole kindlalt hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas doripeneem eritub rinnapiima. Rottidel tehtud uuringud on näidanud, et doripeneem ja selle metaboliidid imenduvad rinnapiima. Kui otsustatakse imetamise jätkamise/katkestamise või Doribax-ravi jätkamise/katkestamise üle, tuleb arvestada rinnaga toitmise kasu lapsele ja Doribax-ravi kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed doripeneemravi võimalike mõjude kohta meeste või naiste viljakusele. Doripeneemi intravenoosel manustamisel ei täheldatud kõrvaltoimeid ravimit saanud isaste ja emaste rottide fertiilsusele ega postnataalsele arengule ning järglaskonna reproduktiivkäitumisele annustes, mis olid kuni 1 g/kg ööpäevas (AUC alusel on ravimi ekspositsioon vähemalt võrdne ekspositsiooniga inimestel, kellele manustatakse iga 8 h järel annus 500 mg).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi Doribax toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid tehtud. Baseerudes teatatud kõrvaltoimete andmetele, ei ole tõenäoline, et Doribax mõjutaks autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 3142 täiskasvanul (1817 said ravimit Doribax) tekkis ravimiga Doribax (500 mg iga 8 tunni järel) seoses kõrvaltoimeid 32%-l. Ravimi Doribax jättis kõrvaltoimete tõttu ära kokku 0,1% patsienti. Doribax-ravi katkestamise tinginud kõrvaltoimed olid iiveldus (0,1%), kõhulahtisus (0,1%), nahasügelamine (0,1%), tupe seeninfektsioon (0,1%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (0,2%) ja nahalööve (0,2%). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (10%), kõhulahtisus (9%) ja iiveldus (8%).

Ravimi ohutusprofiil ligikaudu 500 patsiendil, kes said I, II ja III faasi kliiniliste uuringute jooksul ravi Doribax'iga annuses 1 g iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina, oli kooskõlas ohutusprofiiliga patsientidel, kes said ravimit annuses 500 mg iga 8 tunni järel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Ravimi Doribax kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt registreeritud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevalt, jaotatuna sageduse alusel. Kõrvaltoimete sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ravimi Doribax kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt registreeritud kõrvaltoimed	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: suuõõne kandidiaas, tupe seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: trombotsütopeenia, neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4) Teadmata: anafülaksia (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired	Väga sage: peavalu Aeg-ajalt: krampid (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Sage: veenipõletik
Seedetrakti häired	Sage: iiveldus, kõhulahtisus Aeg-ajalt: <i>C. difficile</i> koliit (vt lõik 4.4)
Maksa- ja sapiteede häired	Sage: maksaensüümide aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: lööve, sügelemine Teadmata: epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom

4.9 Üleannustamine

I faasi uuringus tervetel patsientidel, kellele infundeeriti 2 g doripeneemi 1 tunni vältel iga 8 tunni järel 10 kuni 14 päeva jooksul, oli lööbe esinemissagedus väga sage (8-st patsiendist 5-l). Lööve kadus 10 päeva jooksul pärast doripeneemi manustamise lõpetamist.

Üleannustamise korral tuleb Doribax ära jätta ning rakendada üldtoetavat ravi, kuni toimeaine on organismist neerude kaudu väljutatud. Doribax on eemaldatav pideva neeruasendusravi või hemodialüüsi teel (vt lõik 5.2). Üleannustamise ravis puudub siiski mõlema raviviisi kasutamise kogemus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01DH04.

Toimemehhanism

Doripeneem on sünteetiline antibakteriaalne karbapeneem.

Doripeneemi bakteritsiidne toime seisneb bakteriraku seina biosünteesi pärssimises. Doripeneem inaktiveerib paljusid essentsiaalseid penitsilliini siduvaid valke (PBP-d), mille tagajärjel rakuseina süntees pärsitakse ning rakk sureb.

In vitro uuringud doripeneemiga on näidanud, et doripeneemil on nõrk antagonistlik mõju teiste antibakteriaalsete ainete suhtes ja vastupidi. On täheldatud aditiivset ja nõrka sünergilist toimet *Pseudomonas aeruginosa* suhtes amikatsiini ja levofloksatsiini ning gram-positiivsete bakterite suhtes daptomütsiini, linesoliidi, levofloksatsiini ja vankomütsiini.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt teiste beetalaktaamidega on prekliinilistes farmakokineetika/farmakodünaamika uuringutes näidatud, et aeg, mil doripeneemi plasmakontsentratsioon ületab haigustekitaja minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (%T>MIC), korreleerub tõhususega kõige paremini. Lõppenud III faasi katsetustel ja populatsiooni FK andmetele tuginevate haigustekitaja tundlikkuse tulemustel põhinevad Monte Carlo simulatsioonitestid viitasid, et %T>MIC sihtmärk 35% saavutati enam kui 90%

patsientidest, kellel oli haiglatekkene pneumoonia, tüsistunud kuseteede infektsioonid ja tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid ning seda kõikide neerufunktsiooni häire raskusastmete puhul.

Doripeneemi infusioonaja pikendamine 4 tunnini suurendab kasutatud annuse %T>MIC ja selle alusel on võimalik manustada 4-tunnist infusiooni patsientidele, kellel on haiglatekkene pneumoonia, sh kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia. Saavutamaks eesmärki 50% T>MIC vähemalt 95%-l patientidest, võib raskesti haigetele ja nõrgenenud immuunvastusega patsientidele 4-tunnine infusioon olla sobivam, kui doripeneemi MIC teadaoleva(te)le või tõenäolis(t)ele patogeeni(de)le on määratud või on see eeldatavalt $\geq 0,5$ mg/l (vt lõik 4.2). Monte Carlo simulatsioonitesti toetasid raviskeemi 500 mg 4-tunnine infusioon iga 8 tunni järel normaalse neerufunktsiooniga uuritavate puhul, kui doripeneemi MIC on ≤ 4 mg/l.

Resistentsuse mehhanism

Doripeneemi mõjutavad bakteriaalse resistentsuse mehhanismid on muuhulgas toimeaine inaktiveerimine karbapeneemi hüdroolüüsivate ensüümide toimet, mutantsed või omandatud PBPd, välismembraani läbilaskvuse vähenemine ning aktiivne väljaviimine rakust. Doripeneem on stabiilne enamiku beetalaktaamide hüdroolüüsi suhtes, siia alla kuuluvad nii gram-positiivsete kui ka -negatiivsete bakterite penitsillinaasid ja tsefalosporinaasid, v.a suhteliselt vähelevinud karbapeneemi hüdroolüüsivad beetalaktamaasid. Liigid, mis on resistentsed teiste karbapeneemide suhtes, on üldiselt ko-resistentsed ka doripeneemi suhtes. Metitsiliin-resistentsed stafülokokke tuleks alati lugeda ka doripeneemile resistentsseiks. Sarnaselt teistele antibiootikumidele (sh karbapeneemid) on kinnitust leidnud doripeneemi resistentsed bakteritüvesid selekteeriv toime.

Tundlikkuslaved

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee testides (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kinnitatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni laved on järgmised:

Liigiga mitteseotud	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
Stafülokokid	järeldatud metitsilliini tundlikkuslaved
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp., v.a. <i>S. pneumoniae</i> :	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
Enterokokid	„mittevastav sihtmärk“
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l
<i>N.gonorrhoeae</i>	ebapiisavad andmed
Anaeroobid	S ≤ 1 mg/l ja R > 1 mg/l

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse olemasolu konkreetse liigi osas võib varieeruda, sõltudes geograafilisest asukohast ja ajast. Juhinduda tuleks kohalikest resistentsust käsitlevatest andmetest, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida ekspertidega, kui kohalik resistentsuse olukord on selline, et ravimi mõju vähemalt osade infektsioonide puhul on küsitav.

Euroopa Liidus on kirjeldatud karbapeneemile resistentsete organismidega seotud lokaliseeritud infektsioonipuhanguid. Alltoodud teave annab vaid ligikaudse juhise tõenäosuse kohta, kas mikroorganism on doripeneemi suhtes tundlik või mitte.

Enamasti tundlikud liigid

Gram-positiivsed aeroobid

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (ainult metitsilliini suhtes tundlikud tüved)*[^]

Staphylococcus spp. (ainult metitsilliini suhtes tundlikud tüved)[^]

*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Gram-negatiivsed aeroobid

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.

Anaeroobid

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

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

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

Loomulikult resistentsed organismid

Gram-positiivsed aeroobid

Enterococcus faecium

Gram-negatiivsed aeroobid

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* liigid, mille suhtes on kliinilistes uuringutes toimet täheldatud

\$ liigid, millel on loomulikult keskmine tundlikkus

+ liigid, millel on >50% omandatud resistentsus ühes või enamas liikmesriigis

^ kõiki metitsilliin-resistentseid stafülokokke tuleb käsitleda kui doripeneemile resistentsid

Kliiniliste uuringute andmed

Ventilatsioonipneumoonia

233 patsiendil, kellel arenes hilinenud algusega VP (ventilatsioonipneumoonia), viidi läbi samaväärsusuuring, milles võrreldi doripeneemi (uuringuravimi) 7-päevast ravikuuri (1 gramm iga 8 tunni järel 4-tunnise infusioonina) imipeneemi/tsilastatiini 10-päevase ravikuuriga (1 gramm iga 8 tunni järel 1-tunnise infusioonina) ning lisaks oli lubatud patsientide spetsiifiline adjuvantravi; uuringuravimi ja imipeneemi/tsilastatiini samaväärsus jäi tõestamata. Andmeid monitoorinud sõltumatu komitee soovitusel katkestati uuring varases faasis. Päeval 10 oli tervenemise määr doripeneemravi patsiendirühmas arvuliselt väiksem uuritavatel, kes kuulusid primaarse mikrobioloogiliselt ravikavatsusliku (MITT, *primary microbiological intent-to-treat*) (45,6% versus 56,8%; 95% UI: -26,3%; 3,8%) ning koprimaarse mikrobioloogiliselt hinnatava (ME, *co-primary microbiologically evaluable*) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95% UI -34,7%; 0,8%) analüüsi alarühmadesse. Igal põhjusel suremuse üldine määr 28 päeva jooksul oli arvuliselt suurem MITT analüüsi alarühmas doripeneemravi saanud uuritavate seas (21,5% versus 14,8%; 95% UI: -5,0%; 18,5%). Kliinilise tervenemise erinevused doripeneem versus imipeneem/tsilastatiinravi korral olid suuremad patsientide seas, kellel oli APACHE skoor > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) ja patsientide seas, kellel oli *Pseudomonas aeruginosa* infektsioon (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doripeneemi keskmine C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ oli tervetel vabatahtlikel erinevates uuringutes pärast 500 mg manustamist 1 tunni vältel vastavalt 23 µg/ml ja 36 µg.h/ml. Erinevates uuringutes oli doripeneemi keskmine C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ tervetel uuritavatel pärast 500 mg ja 1 g manustamist 4 tunni vältel vastavalt ligikaudu 8 µg/ml ja 17 µg/ml ning 34 µg.h/ml ja 68 µg.h/ml. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel ei kuhju doripeneem pärast mitut veenisist infusiooni (500 mg või 1 g iga 8 tunni järel 7 kuni 10 päeva).

Doripeneemi üksikannuse farmakokineetilised näitajad 4-tunnise infusiooni järel tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel vastavad tsüstilise fibroosita täiskasvanutel täheldatavatele näitajatele. Adekvaatseid ja hästikontrollitud uuringuid doripeneemi ohutuse ja efektiivsuse kohta tsüstilise fibroosiga patsientidel läbi viidud ei ole.

Jaotumine

Doripeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega oli ligikaudu 8,1% ja see on sõltumatu plasmakontsentratsioonist. Püsiseisundis oli jaotusruumala ligikaudu 16,8 l, mis on sarnane inimese rakuvälise vedelikumahuga. Doripeneem jõuab hästi mitmetesse kehavedelikesse ja -kudedesse, nagu emakakude, retroperitoneaalne vedelik, eesnäärmekude, sapipõiekude ja uriin.

Biotransformatsioon

Doripeneemi metabolism mikrobioloogiliselt inaktiivseks avatud tsükliga metaboliidiks kulgeb peamiselt dehüdropeptidaasi-I kaudu. Doripeneem läbib tsütokroom P450 (CYP450) vahendatud metabolismi vähesel määral või üldse mitte. *In vitro* uuringud on näidanud, et doripeneem ei pärsi ega aktiveeri CYP isovormide 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 toimet.

Eritumine

Doripeneem väljutatakse peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Doripeneemi keskmine plasma terminaalne poolväärtusaeg on tervetel noortel täiskasvanutel ligikaudu 1 tund ja plasmakliirens 15,9 l/h. Keskmine renaalne kliirens on 10,3 l/h. Arvestades probenetsiidi samaaegsel manustamisel täheldatud doripeneemi eliminatsiooni olulist langust, viitab ulatuslik renaalne kliirens sellele, et doripeneem läbib nii glomerulaarfiltratsiooni, tubulaarse sekretsiooni kui ka tagasiimendumise. Tervetele noortele täiskasvanutele manustatud ühekordse 500 mg ravimi Doribax annuse puhul leiti uriinist vastavalt 71% muutumatul kujul toimeainena ja 15% avatud tsükliga metaboliidina. Pärast radiomärgistatud 500 mg doripeneemi ühekordset manustamist tervetele noortele täiskasvanutele leiti väljaheites alla 1% üldradioaktiivsusest. Doripeneemi farmakokineetika on lineaarne annusevahemikus 500 mg kuni 2 g, manustatuna intravenoosse infusioonina 1 tunni vältel, ja annusevahemikus 500 mg kuni 1 g, manustatuna intravenoosse infusioonina 4 tunni vältel.

Neerukahjustus

Pärast 500 mg ravimi Doribax ühekordset manustamist suurenes kerge ($\text{CrCl } 51 \dots 79 \text{ ml/min}$), keskmise ($\text{CrCl } 31 \dots 50 \text{ ml/min}$) ja raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$) uuritavatel doripeneemi AUC vastavalt 1,6; 2,8 ja 5,1 korda, võrreldes samaealiste tervete uuritavatega, kelle neerufunktsioon on normaalne ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$). Võrreldes tervete uuritavatega on raske neerukahjustusega patsientidel mikrobioloogiliselt inaktiivse avatud ahelaga metaboliidi (doripeneem-M-1) AUC eeldatavasti märgatavalt suurem. Keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidel tuleb annuseid kohandada (vt lõik 4.2).

Pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel on vajalik kohandada ravimi Doribax annust (vt lõik 4.2). Uuringus 12 lõppjärgus neeruhaigusega uuritaval manustati doripeneemi ühekordne 500 mg annus 1-tunnise intravenoosse infusioonina; võrreldes tervete isikutega suurenes süsteemne ekspositsioon doripeneemile ja doripeneem-M-1-le. 12-tunnise CVVH seansi jooksul eemaldatud doripeneemi ja doripeneem-M-1 kogused olid vastavalt ligikaudu 28% ja 10% annusest, 12-tunnise CVVHDF seansi jooksul vastavalt ligikaudu 21% ja 8% annusest. Pideva neeruasendusravi patsientide annustamissoovitused on välja töötatud niimoodi, et need tagaksid samasuguse süsteemse ekspositsiooni doripeneemile nagu normaalse neerufunktsiooniga isikutel, kes saavad 500 mg doripeneemi 1-tunnise infusiooniga, et säilitada doripeneemi kontsentratsioon, mis on suurem kui minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon 1 mg/l ajavahemiku jooksul, mis on vähemalt 35% annustamisintervallist, kuid säilitades samas ekspositsiooni doripeneemile ja doripeneem-M-1 metaboliidile väiksemana kui täheldati pärast 1 g doripeneemi manustamist 1-tunnise infusiooniga iga 8 tunni järel tervetele uuritavatele. Need annustamissoovitused on saadud pideval neeruasendusravi lõppjärgus neeruhaigete andmete modelleerimisel, kusjuures on arvestatud karbapeneemide mitterenaalse kliirensi võimalikku suurenemist ägeda neerupuudulikkusega patsientidel võrreldes kroonilise neerukahjustusega patsientidega. Patsiendirühmas oli doripeneem-M-1 eliminatsioon aeglane ning poolväärtusaeg (ja AUC) ei olnud rahuldavalt määratud. Seetõttu ei saa välistada, et pideva neeruasendusravi patsientidel tekkiv ekspositsioon on arvestuslikult suurem, seega ka suurem kui ekspositsioon metaboliidile pärast 1 g doripeneemi manustamist 1-tunnise infusiooniga iga 8 tunni järel tervetele uuritavatele. Metaboliidile ekspositsiooni suurenemise tagajärjed *in vivo* on teadmata, sest puuduvad andmed farmakoloogilise toime kohta, välja arvatud antimikroobne aktiivsus (vt lõik 4.4). Kui doripeneemi annust on suurendatud üle pideva neeruasendusravi korral soovitatud annuse on süsteemne ekspositsioon metaboliit-M-1-le veelgi enam suurenenud. Sellise ekspositsiooni suurenemise kliinilised tagajärjed ei ole teada.

Võrreldes tervete uuritavatega on süsteemne ekspositsioon doripeneemile ja doripeneem-M-1-le märgatavalt tõusnud lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kes saavad hemodialüüsi. Kui kuue lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendiga tehtud uuringus manustati ühekordselt 500 mg doripeneemi veenisisesse infusiooni teel, olid 4-tunnise hemodialüüsiseansi ajal eemaldatud doripeneemi ja doripeneem-M-1 kogused vastavalt ligikaudu 46% ja 6% annusest. Puudub piisav informatsioon, et anda annustamissoovitusi patsientidele, kes saavad vahelduvat hemodialüüsi või dialüüsi muul viisil kui pidev neeruasendusravi (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole doripeneemi farmakokineetika kindlaks tehtud. Et doripeneem ei läbi maksa ainevahetust, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt doripeneemi farmakokineetikat.

Eakad

Vanuse mõju doripeneemi farmakokineetikale hinnati tervete eakate meeste ja naiste puhul (vanuses 66–84 aastat). Doripeneemi AUC suurenes eakatel täiskasvanutel noortega võrreldes 49%. Neid muutusi seostatakse peamiselt eest tingitud neerufunktsiooni muutustega. Eakatel on soovitatav annuseid kohandada vaid keskmise kuni raske neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.2).

Sugu

Soo mõju doripeneemi farmakokineetikale hinnati tervetel meestel ja naistel. Doripeneemi AUC oli naistel 13% suurem kui meestel. Annuse kohandamine soo tõttu ei ole vajalik.

Rass

Rassi mõju doripeneemi farmakokineetikale on uuritud populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil. Eri rassirühmades ei täheldatud olulist erinevust doripeneemi kliirensi osas ning seetõttu ei tule eri rassidel annuseid kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Siiski, seoses korduva annuse toksilisuse uuringute ülesehituse ja farmakokineetika erinevustega loomadel ja inimestel, ei olnud loomade kestev ekspositsioon ravimile uuringute käigus tagatud.

Uuringud rottide ja küülikutega ei kinnitanud reproduktsioonitoksilisust. Samas on need tulemused piiratud olulisusega, kuna uuringud viidi läbi ühekordse päevase annusega, mis on vähem kui kümnendik päevasest doripeneemi ekspositsioonikestusest loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.3.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamine: pärast manustamiskõlblikuks muutmist steriilse süstevee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib Doribax'i suspensiooniga viaali hoida kuni 1 tund temperatuuril alla 30°C enne infusioonikotti ülekandmist ja lahjendamist.

Pärast infusioonikotis lahjendamist säilitatakse ravimi Doribax infusioone toatemperatuuril või külmkapis vastavalt tabelis toodud aegadele:

Ajavahemik, mille vältel Doribax'i infusioonilahuste manustamiskõlblikuks muutmine, lahjendamine ja infusioon peab olema tehtud

Infusioonilahus	Toatemperatuuril hoitav lahus	Külmkapis (2°C...8°C) hoitav lahus
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus	12 tundi	72 tundi*
⁺ 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus	4 tundi	24 tundi*

* Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb infusioon toatemperatuurini soojendada toatemperatuuri stabiilsusaja jooksul, eeldusel et kogu külmkapis hoitud aeg, toatemperatuurini soojendamise aeg ning infusiooni manustamise aeg ei ületa külmkapis hoidmise stabiilsusaega.

⁺ Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus tuleb tarvitada 1 tunni jooksul.

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on ülalolevas tabelis toodud aegade ja lahuste suhtes kontrollitud.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks tuleb toode manustada kohe. Vastasel korral vastutab kasutamiseelse säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a juhul, kui lahuse manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonilahuse säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist (tüüp I) 20 ml viaalid.

Ravim on saadaval 10 viaali sisaldavate kartongkarpidena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Doribax tuleb manustamiskõlblikuks muuta ning enne infusiooni täiendavalt lahjendada.

500 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 500 mg viaali

1. Lisage 10 ml steriilset süstevett või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 500 mg viaali ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks. Manustage kogu infusioonilahus, et saada 500 mg doripeneemi annus.

250 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 500 mg viaali

1. Lisage 500 mg viaali 10 ml steriilset süstevett või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks.
4. Võtke infusioonikotist välja 55 ml lahust ja visake ära. Manustage kogu ülejäänud infusioonilahus, et saada 250 mg doripeneemi annus.

Doribax'i infusioonilahuste värvus võib olla selge värvitu kuni selge helekollakas lahus. Värvuse erinevused selles vahemikus ei mõjuta ravimi toimet.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 25. juuli 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTHVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Doribax 250 mg infusioonilahuse pulber
doripenemum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg doripeneemile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse pulber
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Doribax 250 mg infusioonipulber
doripenemum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 250 mg doripeneemi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

250 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

i.v.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Doribax 500 mg infusioonilahuse pulber
doripenemum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg doripeneemile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse pulber
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Doribax 500 mg infusioonipulber
doripenemum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 500 mg doripeneemi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

500 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

i.v.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/467/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Doribax 250 mg infusioonilahuse pulber doripeneem

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Doribax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Doribax'i kasutamist
3. Kuidas Doribax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Doribax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Doribax ja milleks seda kasutatakse

Doribax sisaldab toimeainet doripeneemi. See ravim on antibiootikum, mis hävitab eri tüüpi baktereid (tüvesid), mis põhjustavad infektsioone erinevates kehapiirkondades.

Ravimit Doribax kasutatakse täiskasvanute raviks järgmiste infektsioonide korral:

- kopsupõletik e. pneumoonia (raske rindkeresisene või kopsude infektsioon), mille olete saanud haiglas või muus sarnases keskkonnas; siia alla kuulub ka kopsupõletik, mille olete saanud seoses kunstliku hingamise aparaadiga.
- kõhuõõne tüsistunud nakkused (abdominaalsed infektsioonid).
- kuseteede tüsistunud nakkused, muuhulgas neeruinfektsioonid ning bakterite levik vereringesse.

2. Mida on vaja teada enne Doribax'i kasutamist

Ärge kasutage Doribax'i:

- kui te olete allergiline doripeneemi suhtes.
- kui olete allergiline teiste antibiootikumide suhtes, nagu penitsilliinid, tsefalosporiinid või karbapeneemid (mida kasutatakse erinevate infektsioonide ravis), sest sel juhul võite olla allergiline ka ravimi Doribax suhtes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui ülaltoodu kehtib teie kohta. Kui te pole kindel, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse ravimit Doribax.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Doribax'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- neeruprobleemid: arst võib pidada vajalikuks ravimi Doribax annust vähendada.
- kõhulahtisus: kui teil on verine kõhulahtisus nii enne Doribax-ravi, selle ajal kui ka järel, öelge seda kindlasti arstile. Teil võib olla haigus, mida nimetatakse koliidiks (soolepõletik). **Ärge võtke ühtegi kõhulahtisuse ravimit, enne kui olete käinud arsti juures kontrollis.**
- kesknärvisüsteemi häired nagu varasem insult või krambid. Doribax'i ja samalaadse toimega antibiootikumide kasutamisel on teatatud krampidest. Antibiootikumid, sh Doribax hävitavad teatud tüüpi baktereid ning samal ajal võivad hakata tavalisest enam vohama teised bakterid ja seened. Seda nimetatakse mikroorganismide ülekasvuks. Arst jälgib teid selle suhtes ning vajadusel ravib.

Ravimit Doribax ei tohi kasutada inhaleerimiseks (sissehingamiseks), kuna see võib põhjustada kopsupõletikku (pneumooniat).

Lapsed ja noorukid

Ravimit Doribax ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna ei ole piisavalt informatsiooni olemaks kindel, et ravimi Doribax kasutamine lastel ja noorukitel on ohutu.

Muud ravimid ja Doribax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Öelge oma arstile, kui võtate:

- **valproehapet või naatriumvalproaati** (kasutatakse epilepsia, bipolaarsete häirete, migreeni või skisofreenia raviks)
- **probenetsiidi** (kasutatakse podagra või vere kõrge kusihappe sisalduse raviks).

Teie arst otsustab, kas te peate võtma ravimit Doribax kombinatsioonis teiste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Teavitage oma arsti või apteekrit enne ravimi Doribax kasutamist alltoodud seisunditest.

- Olete rase või kahtlustate endal rasedust. Arst otsustab, kas tohite ravimit Doribax võtta.
- Toidate last rinnaga või plaanite seda teha. Väike kogus ravimit võib imenduda rinnapiima ja mõjutada seeläbi imikut. Arst otsustab, kas tohite rinnaga toitmise ajal ravimit Doribax võtta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt Doribax ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Doribax'i kasutada

Kui palju Doribax'i manustatakse

- Arst otsustab, kui palju ja kui kaua tuleb ravimit Doribax manustada.

Täiskasvanud (sh üle 65-aastased patsiendid)

- Tavaline annus on 500 mg manustatuna ühe või nelja tunni jooksul iga kaheksa tunni järel.
- Üks ravikuur kestab tavaliselt 5–14 päeva.
- Kui teil on neeruprobleemid, võib arst vähendada ravimi Doribax annust 250 mg-ni, manustatuna ühe või nelja tunni jooksul.

Kuidas Doribax'i manustatakse

- Ravimi Doribax valmistab ette ja manustab teile intravenoosse infusioonina (nimetatakse ka tilguti teel) veeni ühe või nelja tunni jooksul arst või meditsiiniõde.

Kui teile manustati Doribax'i rohkem kui ette nähtud

Üleannustamise sümptomite hulka kuulub ka nahalööve. Kui te arvate, et teile on manustatud liiga palju ravimit Doribax, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Kui te unustate Doribax'i kasutada

Kui te arvate, et ravimi Doribax üks annus on jäänud vahele, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Oluline on, et saate ravimit Doribax nii kaua, kui teie arsti arvates on vajalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, sest te võite vajada kiiret arstiabi:

- Järsku tekkiv huulte, näo, kurgu või keele turse, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid. Need nähud võivad viidata raskele allergilisele reaktsioonile (anafülaksiale) ning olla eluohtlikud.
- Tõsised nahareaktsioonid, millega kaasneb ulatuslik lööve kooruva naha ja villidega suus, silmades ja suguelunditel (toksiline epidermise nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom).
- Kui teil tekib verine kõhulahtisus enne ravi, ravi ajal või pärast ravi Doribaxiga (*Clostridium difficile* koliit).

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- Peavalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda vähem kui 1 inimesel 10st):

- Nahalööve, sügelemine, nõgeslööve
- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Veenipõletik (flebiit) kohas, kus intravenoosse infusiooni (ehk tilguti) teel ravimit veeni manustatakse.
- Suuõõne või tupe seennakkus (soor)
- Mõnede maksaensüümide aktiivsuse tõus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- Vereliistakute arvu langus, mis võib suurendada riski verevalumite ja verejooksude tekkeks.
- Valgete vereliblede arvu langus, mis võib suurendada infektsiooniriski
- Krambid.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Doribax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kaks esimest numbrit tähistavad kuud ja neli viimast numbrit tähistavad aastat. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Doribax sisaldab

- Toimeaine on doripeneem. Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg doripeneemile.

Kuidas Doribax välja näeb ja pakendi sisu

Doribax on valge kuni helekollakas kristalne pulber klaasviaalis. Doribax on saadaval 10 viaali sisaldavate pakenditena.

Müügiloa hoidja

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κόσμος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Tel: +370 5 278 68 88

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks.

Doribax tuleb enne infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ning lahjendada.

250 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 250 mg viaali

1. Lisage 10 ml steriilset süstevett või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 250 mg viaali ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 50 ml või 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks. Manustage kogu infusioonilahus, et saada 250 mg doripeneemi annus.

Doribax infusioonilahuse värvus võib olla selge värvitu lahus kuni selge helekollakas lahus. Sellesse vahemikku jäävad värvuse erinevused ei mõjuta ravimi toimet.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamine

Pärast lahustamist steriilse süstevee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib Doribax-suspensiooniga viaali hoida kuni 1 tund temperatuuril alla 30°C enne infusioonikotti ülekandmist ja lahjendamist.

Pärast infusioonikotis lahjendamist säilitatakse ravimi Doribax infusioone toatemperatuuril või külmkapis vastavalt allolevas tabelis toodud aegadele:

Ajavahemik, mille vältel Doribax'i infusioonilahuste manustamiskõlblikuks muutmine, lahjendamine ja infusioon peab olema tehtud

Infusioonilahus	Toatemperatuuril hoitav lahus	Külmkapis (2°C...8°C) hoitav lahus
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus	12 tundi	72 tundi*
⁺ 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus	4 tundi	24 tundi*

* Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb infusioon toatemperatuurini soojendada toatemperatuuri stabiilsusaja jooksul, eeldusel et kogu külmkapis hoitud aeg, toatemperatuurini soojendamise aeg ning infusiooni manustamise aeg ei ületa külmkapis hoidmise stabiilsusaega.

+ Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus tuleb tarvitada 1 tunni jooksul.

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on ülalolevas tabelis toodud aegade ja lahuste suhtes kontrollitud.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks tuleb toode manustada kohe. Vastasel korral vastutab kasutamiseelse säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a. juhul, kui lahuse manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Doribax 500 mg infusioonilahuse pulber doripeneem

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Doribax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Doribax'i kasutamist
3. Kuidas Doribax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Doribax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Doribax ja milleks seda kasutatakse

Doribax sisaldab toimeainet doripeneemi. See ravim on antibiootikum, mis hävitab eri tüüpi baktereid (tüvesid), mis põhjustavad infektsioone erinevates kehapiirkondades.

Ravimit Doribax kasutatakse täiskasvanute raviks järgmiste infektsioonide korral:

- kopsupõletik e. pneumoonia (raske rindkeresisene või kopsude infektsioon), mille olete saanud haiglas või muus sarnases keskkonnas; siia alla kuulub ka kopsupõletik, mille olete saanud seoses kunstliku hingamise aparaadiga.
- kõhuõõne tüsistunud nakkused (abdominaalsed infektsioonid).
- kuseteede tüsistunud nakkused, muuhulgas neeruinfektsioonid ning bakterite levik vereringesse.

2. Mida on vaja teada enne Doribax'i kasutamist

Ärge kasutage Doribax'i:

- kui te olete allergiline doripeneemi suhtes.
- kui olete allergiline teiste antibiootikumide suhtes, nagu penitsilliinid, tsefalosporiinid või karbapeneemid (mida kasutatakse erinevate infektsioonide raviks), sest sel juhul võite olla allergiline ka ravimi Doribax suhtes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui ülaltoodu kehtib teie kohta. Kui te pole kindel, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse ravimit Doribax.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Doribax'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- neeruprobleemid: arst võib pidada vajalikuks ravimi Doribax annust vähendada.
- kõhulahtisus: kui teil on verine kõhulahtisus nii enne Doribax-ravi, selle ajal kui ka järel, öelge seda kindlasti arstile. Teil võib olla haigus, mida nimetatakse koliidiks (soolepõletik). **Ärge võtke ühtegi kõhulahtisuse ravimit, enne kui olete käinud arsti juures kontrollis.**
- kesknärvisüsteemi häired nagu varasem insult või krambid. Doribax'i ja samalaadse toimega antibiootikumide kasutamisel on teatatud krampidest. Antibiootikumid, sh Doribax hävitavad teatud tüüpi baktereid ning samal ajal võivad hakata tavalisest enam vohama teised bakterid ja seened. Seda nimetatakse mikroorganismide ülekasvuks. Arst jälgib teid selle suhtes ning vajadusel ravib.

Ravimit Doribax ei tohi kasutada inhaleerimiseks (sissehingamiseks), kuna see võib põhjustada kopsupõletikku (pneumooniat).

Lapsed ja noorukid

Ravimit Doribax ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna ei ole piisavalt informatsiooni olemaks kindel, et ravimi Doribax kasutamine lastel ja noorukitel on ohutu.

Muud ravimid ja Doribax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Öelge oma arstile, kui võtate:

- **valproehapet või naatriumvalproaati** (kasutatakse epilepsia, bipolaarsete häirete, migreeni või skisofreenia raviks)
- **probenetsiidi** (kasutatakse podagra või vere kõrge kusihappe sisalduse raviks).

Teie arst otsustab, kas te peate võtma ravimit Doribax kombinatsioonis teiste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Teavitage oma arsti või apteekrit enne ravimi Doribax kasutamist alltoodud seisunditest.

- Olete rase või kahtlustate endal rasedust. Arst otsustab, kas tohite ravimit Doribax võtta.
- Toidate last rinnaga või plaanite seda teha. Väike kogus ravimit võib imenduda rinnapiima ja mõjutada seeläbi imikut. Arst otsustab, kas tohite rinnaga toitmise ajal ravimit Doribax võtta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt Doribax ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Doribax'i kasutada

Kui palju Doribax'i manustatakse

- Arst otsustab, kui palju ja kui kaua tuleb ravimit Doribax manustada.

Täiskasvanud (sh üle 65-aastased patsiendid)

- Tavaline annus on 500 mg manustatuna ühe või nelja tunni jooksul iga kaheksa tunni järel.
- Üks ravikuur kestab tavaliselt 5–14 päeva.
- Kui teil on neeruprobleemid, võib arst vähendada ravimi Doribax annust 250 mg-ni, manustatuna ühe või nelja tunni jooksul.

Kuidas Doribax'i manustatakse

- Ravimi Doribax valmistab ette ja manustab teile intravenoosse infusioonina (nimetatakse ka tilguti teel) veeni ühe või nelja tunni jooksul arst või meditsiiniõde.

Kui teile manustati Doribax'i rohkem kui ette nähtud

Üleannustamise sümptomite hulka kuulub ka nahalööve. Kui te arvate, et teile on manustatud liiga palju ravimit Doribax, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Kui te unustate Doribax'i kasutada

Kui te arvate, et ravimi Doribax üks annus on jäänud vahele, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Oluline on, et saate ravimit Doribax nii kaua, kui teie arsti arvates on vajalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, sest te võite vajada kiiret arstiabi:

- Järsku tekkiv huulte, näo, kurgu või keele turse, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid. Need nähud võivad viidata raskele allergilisele reaktsioonile (anafülaksiale) ning olla eluohtlikud.
- Tõsised nahareaktsioonid, millega kaasneb ulatuslik lööve kooruva naha ja villidega suus, silmades ja suguelunditel (toksiline epidermise nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom).
- Kui teil tekib verine kõhulahtisus enne ravi, ravi ajal või pärast ravi Doribaxiga (*Clostridium difficile* koliit).

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- Peavalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda vähem kui 1 inimesel 10st):

- Nahalööve, sügelemine, nõgeslööve
- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Veenipõletik (flebiit) kohas, kus intravenoosse infusiooni (ehk tilguti) teel ravimit veeni manustatakse.
- Suuõõne või tupe seennakkus (soor)
- Mõnede maksaensüümide aktiivsuse tõus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- Vereliistakute arvu langus, mis võib suurendada riski verevalumite ja verejooksude tekkeks.
- Valgete vereliblede arvu langus, mis võib suurendada infektsiooniriski
- Krambid.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Doribax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kaks esimest numbrit tähistavad kuud ja neli viimast numbrit tähistavad aastat. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Doribax sisaldab

- Toimeaine on doripeneem. Iga viaal sisaldab doripeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg doripeneemile.

Kuidas Doribax välja näeb ja pakendi sisu

Doribax on valge kuni helekollakas kristalne pulber klaasviaalis. Doribax on saadaval 10 viaali sisaldavate pakenditena.

Müügiloa hoidja

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Tel: +370 5 278 68 88

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks.

Doribax tuleb enne infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ning lahjendada.

500 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 500 mg viaali

1. Lisage 10 ml steriilset süstevett või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 500 mg viaali ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks. Manustage kogu infusioonilahus, et saada 500 mg doripeneemi annus.

250 mg infusioonilahuse annuse ettevalmistamine, kasutades 500 mg viaali

1. Lisage 10 ml steriilset süstevett või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 500 mg viaali ja loksutage, et tekiks suspensioon.
2. Kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste suhtes. Märkus: suspensioon ei ole mõeldud otse infusiooni teel manustamiseks.
3. Tõmmake suspensioon süstla ja nõela abil välja ning kandke üle 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti ning segage, et ravim täielikult lahustuks.
4. Võtke infusioonikotist välja 55 ml lahust ja visake ära. Manustage kogu ülejäänud infusioonilahus, et saada 250 mg doripeneemi annus.

Doribax infusioonilahuse värvus võib olla selge värvitu lahus kuni selge helekollakas lahus. Sellesse vahemikku jäävad värvuse erinevused ei mõjuta ravimi toimet.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamine

Pärast lahustamist steriilse süstevee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib Doribax-suspensiooniga viaali hoida kuni 1 tund temperatuuril alla 30°C enne infusioonikotti ülekandmist ja lahjendamist.

Pärast infusioonikotis lahjendamist säilitatakse ravimi Doribax infusioone toatemperatuuril või külmkapis vastavalt allolevas tabelis toodud aegadele:

Ajavahemik, mille vältel Doribax'i infusioonilahuste manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja infusioon peab olema tehtud

Infusioonilahus	Toatemperatuuril hoitav lahus	Külmkapis (2°C...8°C) hoitav lahus
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus	12 tundi	72 tundi*
⁺ 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus	4 tundi	24 tundi*

* Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb infusioon toatemperatuurini soojendada toatemperatuuri stabiilsusaja jooksul, eeldusel et kogu külmkapis hoitud aeg, toatemperatuurini soojendamise aeg ning infusiooni manustamise aeg ei ületa külmkapis hoidmise stabiilsusaega.

+ Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus tuleb tarvitada 1 tunni jooksul.

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on ülalolevas tabelis toodud aegade ja lahuste suhtes kontrollitud.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks tuleb toode manustada kohe. Vastasel korral vastutab kasutamiseelse säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a. juhul, kui lahuse manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.