

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Doribax 250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 250 mg doripenēma (*doripenemum*).

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (pulveris infūzijām)

Balts līdz iedzelteni bālgans kristālisks pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Doribax ir indicēts šādu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu):

- nozokomiāla pneimonija (tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija);
- komplikētas intraabdominālas infekcijas;
- komplikētas urīnceļu infekcijas.

Jāņem vērā oficiālās pamatnostādnes par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Informācija par ieteicamajām devām un lietošanas veidu katras infekcijas gadījumā ir apkopota tabulā.

Infekcija	Deva	Biežums	Infūzijas laiks
Nozokomiāla pneimonija, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija	500 mg vai 1 g*	Reizi 8 stundās	1 vai 4 stundas**
Komplicēta intraabdomināla infekcija	500 mg	Reizi 8 stundās	1 stunda
Komplicēta UCI, ieskaitot pielonefrītu	500 mg	Reizi 8 stundās	1 stunda

* 1 g reizi 8 stundās 4 stundu infūzijas veidā var apsvērt pacientiem ar pastiprinātu renālo klīrensu (jo īpaši pacientiem, kam kreatinīna klīrensa (CrCl) vērtība ir ≥ 150 ml/min) un/vai ja infekcijas izraisītāji ir nefermentējoši gramnegatīvi patogēni (piemēram, *Pseudomonas* sugas un *Acinetobacter* sugas). Šāda devu shēma ir balstīta uz FK/FD datiem (skatīt 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

** Pamatojoties galvenokārt uz FK/FD, 4 stundas ilgs infūzijas laiks var būt piemērotāks tādu infekciju gadījumā, kad tās izraisījuši mazāk jutīgi patogēnie mikroorganismi (skatīt 5.1 apakšpunktu). Šāda veida dozēšana būtu jāapsver arī sevišķi smagu infekciju gadījumā.

Ārstēšanas ilgums

Doripenēma terapijas ilgums parasti ir 5–14 dienas, un to nosaka, vadoties pēc infekcijas smaguma pakāpes, vietas, izraisījušā patogēna un pacienta klīniskās atbildreakcijas. Pacientiem ar nozokomiālu pneimoniju, tostarp pneimoniju, kas saistīta ar plaušu mākslīgo ventilāciju, parastais terapijas ilgums ir 10–14 dienas, turklāt pacientiem, kam infekciju izraisījuši nefermentējoši gramnegatīvi patogēnie mikroorganismi (piemēram, *Pseudomonas* sugas un *Acinetobacter* sugas), ārstēšana bieži vien ir visilgākā (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Doripenēms tika lietots līdz 14 dienām klīniskos pētījumos, un ilgākas terapijas drošums nav noskaidrots. Pēc ārstēšanas sākšanas ar intravenozu doripenēmu, tiklīdz radusies klīniska uzlabošanās, iespējams pāriet uz piemērotu perorālu terapiju, lai pabeigtu ārstēšanas kursu.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Izņemot vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumus, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt turpmāk "Nieru darbības traucējumi" un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (proti, kreatinīna klīrenss (CrCl) ir > 50 līdz ≤ 80 ml/min), devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar mēreni pavājinātu nieru darbību (CrCl ≥ 30 līdz ≤ 50 ml/min) doripenēma devai jābūt 250 mg reizi 8 stundās (skatīt 6.6 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) doripenēma devai jābūt 250 mg reizi 12 stundās (skatīt 6.6 apakšpunktu). Deva attiecīgij āpielāgo arī pacientiem, kam ordinēts pa 1 g reizi 8 stundās 4 stundu infūzijas veidā (vidēji smagi nieru darbības traucējumi: 500 mg reizi 8 stundās; smagi nieru darbības traucējumi: 500 mg reizi 12 stundās).

Tā kā ir maz klīnisku datu un paredzama pastiprināta doripenēma un tā metabolīta (doripenēma-M-1) ietekme, Doribax pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Devas pacientiem, kam veic dialīzi

Ieteikumi par Doribax devām un ievadišanu pacientiem, kas tiek ilgstoši ārstēti ar nieru aizstājterapijas palīdzību, parādīti turpmākajā tabulā:

CRRT procedūra	Glomerulārās filtrācijas ātrums	Deva	Ievades biežums	Infūzijas ilgums ^{a, b}	Mērķa koncentrācija (MIK)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5–30 ml/min	500 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l

CRRT: ilgstoša nieru aizstājterapija; CVVH: ilgstoša venozi-venoza hemofiltrācija; CVVHDF: ilgstoša venozi-venoza hemodiafiltrācija; MIK: minimālā inhibējošā koncentrācija

^a Pacientiem ar akūtu nieru mazspēju, ņemot vērā iespējamo karbapenēmu klīrensa palielināšanos caur citiem orgāniem, nevis nierēm, nepieciešama 4 stundas ilga infūzija.

^b Pacientus ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem, kas tiek ārstēti ar CRRT palīdzību, iespējams ārstēt ar 1 vai 4 stundas ilgām infūzijām. Pamatojoties galvenokārt uz FK/FD apsvērumiem, piemērotāka var būt 4 stundas ilga infūzija, lai palielinātu procentuālo laika apjomu devu ievadišanas starplaikā, kad doripenēma koncentrācija plazmā pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju ($\%T > \text{MIK}$) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Ieteikumi par devām pret patogēniem ar MIK > 1 mg/l ilgstošas nieru aizstājterapijas gadījumā nav noteikti, jo iespējama doripenēma un doripenēma-M-1 metabolīta uzkrāšanās (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Ierobežotu klīnisko datu un paredzamas metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitātes pastiprināšanās dēļ pacientus, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, ieteicams rūpīgi novērota attiecībā uz preparāta drošību (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nav pietiekamas informācijas, lai ieteiktu devas korekcijas pacientiem, kam veic cita veida dialīzi (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Doribax drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pirms Doribax ievades vienas vai četras stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā tas ir jāizšķīdina un pēc tam vēlreiz jāatšķaida (skatīt 6.6 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.

Paaugstināta jutība pret jebkuru citu karbapenēma grupas antibakteriālo līdzekli.

Smaga paaugstināta jutība (piem., anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkura cita veida bēta laktāma antibakteriālu līdzekli (piem., penicilīniem vai cefalosporīniem).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pamatinformācija

Konkrēta pacienta ārstēšanai izvēloties doripenēmu, jāņem vērā karbapenēmu grupas antibakteriālo līdzekļu piemērotība, pamatojoties uz tādiem faktoriem kā infekcijas smagums, rezistences pret citiem piemērotajiem antibiotiskajiem līdzekļiem izplatība un risks, izvēloties ārstēt pret karbapenēmiem rezistentu baktēriju infekciju.

Antibiotiskais līdzeklis un deva piesardzīgi jāizvēlas, ārstējot pacientus ar vēlinu (vairāk nekā piecas dienas pēc stacionēšanas radušos) pneimoniju, kas saistīta ar plaušu ventilāciju, kā arī citos nozokomiālas pneimonijas gadījumos, kad ir iespējami vai apstiprināti mazāk jutīgi patogēni, piemēram, *Pseudomonas* un *Acinetobacter* sugas (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

Kad saistībā ar reģistrētajām indikācijām ir iespējama vai apstiprināta *Pseudomonas aeruginosa* infekcija, var būt indicēta vienlaicīga aminoglikozīdu grupas zāļu lietošana (skatīt 4.1 apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri lietoja bēta laktāma antibiotikas, ir novērotas nopietnas un dažkārt letālas paaugstinātas jutības (anafilaktiskas) reakcijas. Pirms ārstēšanas ar Doribax jāveic rūpīga izjautāšana par iepriekš bijušām paaugstinātas jutības reakcijām pret citām tajā pašā grupā ietilpstošajām aktīvajām vielām vai bēta laktāma antibiotikām. Pacientiem ar šādām reakcijām anamnēzē Doribax jālieto piesardzīgi. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija pret doripenēmu, tūlīt jāpārtrauc tā lietošana un jāveic atbilstīgi pasākumi. Ja rodas smaga akūta paaugstinātas jutības (anafilaktiska) reakcija, nekavējoties nepieciešama neatliekamā palīdzība.

Krampji

Karbapenēmu (arī doripenēma) lietošanas laikā ir aprakstīti krampji (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Doripenēma klīniskajos pētījumos krampji visbiežāk bija pacientiem ar jau esošiem centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumiem (piemēram, insultu vai krampjiem anamnēzē) vai nieru darbības traucējumiem, kā arī lietojot par 500 mg lielākas devas.

Pseudomembranozais kolīts

Lietojo Doribax, ziņots par *Clostridium difficile* izraisītu pseudomembranozo kolītu, un tas var būt no viegla līdz dzīvību apdraudošam. Tādēļ svarīgi ņemt vērā šo diagnozi pacientiem, kam ir caureja Doribax lietošanas laikā vai pēc tās (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Nejutīgu baktēriju savairošanās

Doripenēma tāpat kā citu antibiotiku lietošana tiek saistīta ar pazeminātas jutības celmu augšanu un veidošanos. Pacienti terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga. Ja rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši pasākumi. Jāizvairās no ilgstošas Doribax lietošanas.

Zāļu mijiedarbība ar valproiskābi

Nav ieteicama vienlaicīga doripenēma un valproiskābes/nātrija valproāta lietošana (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pneimonīts pēc lietošanas inhalācijas veidā

Kad Doribax tika lietots pētījumos inhalācijas veidā, radās pneimonīts. Tādēļ doripenēmu nedrīkst lietot šādā veidā.

Ilgstoša nieru aizstājterapija

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte var palielināties līdz līmenim, par ko pašlaik nav pieejami *in vivo* iegūti drošības dati. Šim metabolītam nav raksturīga farmakoloģiskā mērķa aktivitāte, bet citi tā iespējamās farmakoloģiskās iedarbības veidi nav zināmi. Tādēļ nepieciešama rūpīga kontrole attiecībā uz lietošanas drošību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ārstēto pacientu grupu apraksts

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar nozokomiālu pneimoniju (N=979), 60% ar Doribax ārstēto pacientu, kam bija iespējams veikt klīnisku novērtējumu, bija ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (PMVSP). 50% šo pacientu bija vēlīna PMVSP (saskaņā ar definīciju — PMVSP, kas parādās vēlāk nekā piecas dienas pēc mākslīgās ventilācijas sākšanas), 54% pacientu APACHE (akūtās fizioloģiskās un hroniskās veselības izvērtēšanas, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II rādītājs bija > 15 un 32% vienlaikus saņēma aminoglikozīdus (76% ilgāk par 3 dienām).

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar komplikētām vēdera dobuma infekcijām (N=962), visbiežākā infekcijas vieta ar Doribax ārstētiem pacientiem, kam bija iespējams veikt mikrobioloģisku novērtējumu, bija aklās zarnas piedēklis (62%). 51% pacientu no minētajiem sākotnēji bija ģeneralizēts peritonīts. Citi infekcijas avoti bija resnās zarnas perforācija (20%), komplikēts holecistīts (5%) un infekcijas citās vietās (14%). Vienpadsmit procentiem pacientu APACHE II rādītājs bija > 10; 9,5% bija pēcoperācijas infekcija; 27% pacientu bija viens vai vairāki intraabdomināli abscesi; bet 4% pacientu sākotnēji bija vienlaicīga bakterēmija.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām (N=1179), 52% ar Doribax ārstēto pacientu, kam bija iespējams veikt mikrobioloģisku novērtējumu, bija komplikētas apakšējo urīnceļu infekcijas, bet 48% pacientu bija pielonefrīts, no tiem 16%—ar sarežģījumiem. Bāzlinijā pavisam 54% pacientu bija pastāvīgas komplikācijas, 9% pacientu bija vienlaicīga bakterēmija, bet 23% pacientu bija pret levofloksacīnu rezistentu uropatogēnu infekcija.

Ir maza pieredze pacientiem ar smagu imūnnomākumu, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, un pacientiem ar smagu neitropēniju, jo šī pacientu grupa tika izslēgta no III fāzes pētījumiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doripenēma metabolisms nav saistīts vai tikai niecīgā apmērā ir saistīts ar citohromu P450 (CYP450). Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, nav gaidāms, ka doripenēms inhibēs vai inducēs CYP450 darbību. Tādēļ ar CYP450 saistīta mijiedarbība ar citām zālēm nav paredzama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pierādīts, ka doripenēma un valproiskābes vienlaicīga lietošana nozīmīgi samazina valproiskābes līmeni serumā zem terapeitiskās robežas. Šis samazinātais valproiskābes līmenis var būt par iemeslu nepietiekamai krampju kontrolei. Mijiedarbības pētījumā pēc doripenēma un valproiskābes vienlaicīgas lietošanas valproiskābes koncentrācija serumā nozīmīgi samazinājās (AUC samazinājās par 63%). Mijiedarbība sākas strauji. Tā kā pacientiem tika ievadītas tikai četras doripenēma devas, ilgākas vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav iespējams izslēgt turpmāku valproiskābes līmeņa pazemināšanos. Valproiskābes līmeņa pazemināšanās aprakstīta arī pēc vienlaicīgas citu karbanepēmu lietošanas, aptuveni divu dienu laikā sasniedzot valproiskābes līmeņa pazemināšanos par 60–100%.

Tādēļ jāapsver nepieciešamība lietot alternatīvu antibiotisku līdzekli vai ordinēt papildu pretkrampju līdzekli.

Probenecīds konkurē ar doripenēmu attiecībā uz sekrēciju caur nieru kanāliņiem un samazina doripenēma renālo klīrensu. Mijiedarbības pētījumā pēc vienlaicīgas probenecīda lietošanas doripenēma vidējais AUC palielinājās par 75%. Tādēļ Doribax neiesaka lietot vienlaikus ar probenecīdu. Nevar izslēgt mijiedarbību ar citām zālēm, kuras izvadās caur nieru kanāliņiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ir ierobežots klīnisko datu apjoms par doripenēma ietekmi uz grūtniecību. Pētījumi ar dzīvniekiem par ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Doribax nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doripenēms cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pētījumā ar žurkām ir konstatēts, ka doripenēms un tā metabolīti nonāk pienā. Lēmums par bērna zīdīšanas turpināšanu vai pārtraukšanu vai par Doribax terapijas turpināšanu vai pārtraukšanu jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas pozitīvo ietekmi uz bērnu un Doribax terapijas radīto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par doripenēma terapijas iespējamo ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav pieejami. Līdz 1 g/kg lielu dienas devu (pamatojoties uz AUC, kas ir vismaz tikpat liels kā cilvēkam, ik pēc astoņām stundām lietojot 500 mg lielas devas) intravenozas injekcijas neizraisīja nevēlamu ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu vispārējo fertilitāti vai to pēcnācēju postnatālo attīstību un reprodukcijas spēju.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par Doribax ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Balstoties uz ziņojumiem par blakusparādībām, nav paredzams, ka Doribax varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

3142 pieaugušiem pacientiem (no kuriem 1817 saņēma Doribax), kam II un III fāzes klīniskajos pētījumos novērtēja zāļu lietošanas drošumu, nevēlamās reakcijas, lietojot Doribax 500 mg reizi 8 stundās, radās 32% gadījumu. Kopumā nevēlamo reakciju dēļ Doribax lietošana tika pārtraukta 0,1% pacientu. Nevēlamās reakcijas, kuru dēļ pārtrauca Doribax lietošanu, bija slikta dūša (0,1%), caureja (0,1%), nieze (0,1%), vulvas sēnīšu infekcija (0,1%), paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija (0,2%) un izsitumi (0,2%). Visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas bija galvassāpes (10%), caureja (9%) un slikta dūša (8%).

Doribax drošības īpašības aptuveni 500 pacientiem, kas I, II un III fāzes klīnisko pētījumu laikā 1 g lielas devas ik pēc astoņām stundām saņēma četras stundas ilgas infūzijas veidā, atbilda drošības īpašībām pacientiem, kas ik pēc astoņām stundām saņem 500 mg lielas devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk pēc sastopamības biežuma ir uzskaitītas nevēlamās reakcijas, kas konstatētas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā, lietojot Doribax. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamās blakusparādības, kas apzinātas Doribax klīnisko pētījumu gaitā un pēcreģistrācijas laikā	
Infekcijas un infestācijas	Bieži: mutes dobuma kandidoze, vulvas sēnīšu infekcija.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: trombocitopēnija, neutropēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4 apakšpunktu). Nav zināmi: anafilakse (skatīt 4.4 apakšpunktu).
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: galvassāpes. Retāk: krampji (skatīt 4.4 apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: flebīts.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži: slikta dūša, caureja. Retāk: <i>C. difficile izraisīts kolīts</i> (skatīt 4.4 apakšpunktu).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi. Nav zināmi: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms.

4.9 Pārdozēšana

I fāzes pētījumā, kurā piedalījās veseli indivīdi, kas saņēma 2 g doripenēma 1 stundas infūzijas veidā ik pēc 8 stundām 10–14 dienas, izsitumi radās ļoti bieži (5 no 8 indivīdiem). Izsitumi izzuda 10 dienu laikā pēc doripenēma lietošanas pārtraukšanas.

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc Doribax lietošana un jānodrošina vispārēja atbalstoša terapija līdz zāles caur nierēm tiek izvadītas no organisma. Doribax var izvadīt no organisma ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību vai hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr informācija par kāda no šo terapijas veidu izmantošanu pārdozēšanas novēršanai nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, karbapenēmi, ATĶ kods: J01DH04.

Darbības mehānisms

Doripenēms ir sintētiska karbapenēma grupas antibiotika.

Doripenēma baktericīdo darbību nodrošina tā inhibējošā iedarbība uz baktēriju šūnu sienīgu biosintēzi. Doripenēms inaktivē vairākus būtiskus penicilīnu saistošos proteīnus (PSP), kā rezultātā tiek inhibēta šūnu sienīgu sintēze, kam seko šūnas bojāeja.

In vitro doripenēmam ir maza spēja būt par antagonistu citiem antibakteriāliem līdzekļiem vai būt pakļautam to antagonismam. *Pseudomonas aeruginosa* un grampozitīvas baktērijas gadījumā novērota vāja sinerģija ar amikacīnu un levofloksacīnu, lietojot daptomicīnu, linezolidu, levofloksacīnu un vankomicīnu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Līdzīgi kā citām bēta laktāma antibiotikām, laiks, kādā doripenēms pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju (%T>MIK) attiecībā uz inficējošo organismu, preklīniskajos farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumos (PK/PD) vislabāk korelē ar efektivitāti. Montekarlo

simulācijas, izmantojot patogēnu jutīguma rezultātus no pabeigtiem III fāzes pētījumiem un attiecīgās populācijas FK datus, liecināja, ka %T>MIK mērķa vērtība 35% tika sasniegta vairāk nekā 90% pacientu ar nozokomiālu pneimoniju, komplikētām urīnceļu infekcijām un komplikētām intraabdominālām infekcijām neatkarīgi no nieru funkcijas.

Doripenēma infūzijas laika palielināšana līdz 4 stundām ļauj panākt maksimālu %T>MIK attiecīgajai devai, un tas ir pamatā iespējai izmantot 4 stundas ilgas infūzijas pacientiem ar nozokomiālu pneimoniju, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītu pneimoniju. Smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imūno atbildes reakciju 4 stundu infūzijas ievadīšanas laiks var būt piemērotāks, ja doripenēma MIK zināmiem vai aizdomās turamiem patogēniem ir vai ir sagaidāms > 0,5 mg/l, lai sasniegtu mērķi 50% no T>MIK vismaz 95% pacientu (skatīt 4.2 apakšpunktu). Montekarlo simulācijas apstiprināja 500 mg infūzijas 4 stundu garumā reizi 8 stundās indivīdiem ar normālu nieru funkciju mērķa patogēniem ar doripenēma MIK ≤ 4 mg/l.

Rezistences mehānismi

Baktēriju rezistences mehānismi, kas ietekmē doripenēmu, ietver aktīvās vielas inaktivāciju karbapenēmu hidrolizējošo enzīmu ietekmē, PSP mutācijas vai iegūšanu, ārējās membrānas caurlaidības un aktīvas izplūšanas mazināšanos. Doripenēms ir stabils pret hidrolīzi, ko izraisa vairums bēta laktamāžu, tostarp grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju veidoto penicilināžu un cefalosporināžu; izņēmums ir relatīvi retās karbapenēmu hidrolizējošās bēta laktamāzes. Sugu rezistence pret citiem karbapenēmiem parasti norāda arī uz rezistenci pret doripenēmu. Meticilīn-rezistenti stafilokoki vienmēr jāuzskata kā rezistenti pret doripenēmu. Tāpat kā citi pretmikrobu līdzekļi, tostarp karbapenēma grupas līdzekļi, doripenēms izraisa rezistentu baktēriju celmu veidošanos.

Robežvērtības

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtības, ko noteikusi Eiropas Mikroorganismu jutīguma pārbaužu komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), ir šādas:

Ar sugām nesaistīti	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
Stafilokoki	Spriežot pēc meticilīna robežvērtības
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> sugas, izņemot <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
Enterokoki	“neatbilstošs mērķis”
<i>Haemophilus</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	NP (nepietiekama pieredze)
Anaerobie mikroorganismi	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l

Jutīgums

Iegūtās rezistences izplatība var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskās vietas un laika ziņā noteiktiem celmiem, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, jo īpaši, ārstējot smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jāmeklē iespēja konsultēties ar speciālistu par rezistences vietējo izplatību, jo šo zāļu lietošanas lietderība vismaz dažu veidu infekciju gadījumā ir apšaubāma.

Eiropas Savienībā ir izziņotas lokalizētas infekciju kopas pret karbapenēmu rezistentu mikroorganismu dēļ. Tālāk sniegtā informācija dod vienīgi aptuvenus norādījumus par to, vai mikroorganisms ir vai nav jutīgs pret doripenēmu.

Sugas, kas parasti ir jutīgas

Grampozitīvi aerobi mikroorganismi

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (tikai pret meticilīnu jutīgie celmi)*^
Staphylococcus sugas (tikai pret meticilīnu jutīgie celmi)^
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus sugas

Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi

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 sugas
Serratia marcescens
Shigella sugas

Anaerobie mikroorganismi

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

Sugas, kurām problēma varētu būt iegūtā rezistence

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter sugas
Burkholderia cepacia^{\$+}
Pseudomonas aeruginosa

Organismi ar pārmantotu rezistenci

Grampozitīvi aerobi mikroorganismi
Enterococcus faecium

Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella sugas

* Sugas, pret kurām aktivitāte ir pierādīta klīniskajos pētījumos.

\$ Sugas, kurām dabīgi piemīt vidējs jutīgums.

+ Sugas ar > 50% iegūto rezistenci vienā vai vairākās dalībvalstīs.

^ Visi pret meticilīnu rezistentie stafilokoki jāuzskata par rezistentiem pret doripenēmu.

Dati no klīniskajiem pētījumiem

Ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija

Pētījumā ar 233 pacientiem, kam attīstījās vēlīna, ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (VAP), nebija iespējams viennozīmīgi pierādīt, ka pētnieciska, septiņas dienas ilga doripenēma lietošana (pa 1 g ik pēc astoņām stundām četras stundas ilgas infūzijas veidā) ir līdzvērtīga 10 dienu ilgam imipenēma/cilastatīna kursam (pa 1 g ik pēc astoņām stundām vienu stundu ilgas infūzijas veidā). Turklāt pacienti drīkstēja saņemt noteiktu papildu terapiju. Šis pētījums tika priekšlaikus pārtraukts pēc neatkarīgas datu uzraudzības komitejas ieteikuma. Klīniskas atveseļošanās sastopamība ārstēšanas beigu vizītē 10. dienā, vērtējot pēc primārā mikrobioloģiskā kritērija (MITT), pacientu grupā, kas saņēma doripenēmu, bija skaitliski mazāka (45,6% pret 56,8%; 95% TI -26,3%; 3,8%). Analizējamajās grupās tas pats tika novērots attiecībā uz primāro mikrobioloģisko vērtēšanas blakuskritēriju (49,1% [28/57] pret 66,1% [39/59]); 95% TI -34,7% līdz 0,8%). Kopējā 28 dienās novērojamās jebkāda cēloņa mirstības sastopamība, vērtējot MITT analīzes grupā, ar doripenēmu ārstētajiem pacientiem bija skaitliski lielāka (21,5% pret 14,8%, 95% TI -5,0%; 18,5%). Atšķirība starp klīniskas atveseļošanās sastopamību, lietojot doripenēmu un imipenēmu/cilastatīnu, bija lielāka pacientiem ar APACHE rādītāju > 15 (16/45 [36%] pret 23/46 [50%]) un pacientiem ar *Pseudomonas aeruginosa* infekciju (7/17 [41%] pret 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Doripenēma C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ veseliem indivīdiem pētījumos pēc 500 mg devas ievadīšanas 1 stundas garumā bija vidēji aptuveni 23 $\mu\text{g/ml}$ un 36 $\mu\text{g.h/ml}$. Doripenēma vidējais C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ veseliem indivīdiem pēc 500 mg un 1 g devas lietošanas 4 stundu garumā ir attiecīgi aptuveni 8 $\mu\text{g/ml}$ un 17 $\mu\text{g/ml}$ un 34 $\mu\text{g.h/ml}$ un 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Ne pēc 500 mg, ne 1 g devas vairākkārtējām infūzijām reizi 8 stundās 7 – 10 dienu garumā indivīdiem ar normālu nieru darbību doripenēms neuzkrājas.

Vienreizējas doripenēma devas farmakokinētika pēc četras stundas ilgas infūzijas pieaugušajiem ar cistisko fibrozi atbilst tai, kāda novērota pieaugušajiem bez cistiskās fibrozes. Pietiekami un labi kontrolēti pētījumi, lai noteiktu doripenēma lietošanas drošību un efektivitāti pacientiem ar cistisko fibrozi, nav veikti.

Sadalījums

Doripenēma vidējā saistīšanās ar plazmas proteīniem bija aptuveni 8,1%, un tā nav atkarīga no koncentrācijas plazmā. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 16,8 l, kas atbilst ekstracelulārā šķidruma tilpumam cilvēkiem. Doripenēms penetrē vairākos organisma šķidrumos un audos, piemēram, dzemdes audos, retroperitoneālajā šķidrumā, prostatas audos, žultspūšļa audos un urīnā.

Biotransformācija

Doripenēma metabolismu līdz mikrobioloģiski neaktīvam metabolītam ar atvērtu gredzenu galvenokārt nodrošina dehidropeptidāze-I. Doripenēmu nedaudz metabolizē vai nemaz nemetabolizē citohroms P450 (CYP450). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka doripenēms neinhibē un neinducē CYP izoformu 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 darbību.

Eliminācija

Doripenēms galvenokārt izdalās neizmainītā veidā caur nierēm. Doripenēma vidējais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā veseliem jauniem pieaugušajiem ir aptuveni 1 stunda, un plazmas klīrenss ir aptuveni 15,9 l stundā. Renālais klīrenss ir vidēji 10,3 l stundā. Šis vērtības nozīmīgums savienojumā ar būtiski palēninātu doripenēma elimināciju, ko novēroja, vienlaikus lietojot probenecīdu, ļauj domāt, ka doripenēms iziet gan glomerulārās filtrācijas, gan sekrēcijas caur nieru kanāliņiem, gan reabsorbcijas fāzi. Veseliem jauniem pieaugušajiem, kam ievadīja vienu 500 mg Doribax devu, attiecīgi 71% un 15% no devas tika konstatēta urīnā neizmainītas aktīvās vielas un atvērtā gredzena metabolīta veidā. Pēc vienas 500 mg radioloģiski marķētas doripenēma devas ievadīšanas veseliem jauniem pieaugušajiem, izkārnījumos konstatēja mazāk par 1% no kopējās radioaktivitātes. Doripenēma farmakokinētika ir lineāra devu robežās no 500 mg līdz 2 g, ievadot

intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā, un robežās no 500 mg līdz 1 g, ievadot intravenozas infūzijas veidā 4 stundu laikā.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas 500 mg Doribax devas ievadīšanas indivīdiem ar viegliem (CrCl 51-79 ml/min), mēreni izteiktiem (CrCl 31-50 ml/min) un smagiem ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) nieru darbības traucējumiem doripenēma AUC bija attiecīgi 1,6 reizes, 2,8 reizes un 5,1 reizi lielāks nekā līdzīga vecuma veseliem subjektiem ar normālu nieru darbību ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). Ir sagaidāms, ka mikrobioloģiski neaktīva atvērta gredzena metabolīta (doripenēma-M-1) AUC ievērojami palielināsies pacientiem ar smagu nieru mazspēju, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Pacientiem ar mēreni vai smagi pavājinātu nieru darbību nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, jāpielāgo Doribax deva (skatīt 4.2 apakšpunktu). Pētījumā, kura laikā 12 pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā 1 stundu ilgas i.v. infūzijas veidā saņēma vienu 500 mg lielu doripenēma devu, salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem palielinājās doripenēma un doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte. Doripenēma un doripenēma-M-1 daudzums, kas tika izvadīts 12 stundas ilga *CVVH* seansa laikā, bija attiecīgi aptuveni 28% un 10% devas, bet 12 stundas ilga *CVVHDF* seansa laikā tas bija attiecīgi aptuveni 21% un 8% devas. Ieteikumi par devām pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, tika izstrādāti, lai sasniegtu doripenēma sistēmiskās iedarbības intensitāti, kas līdzīga tai, ko novēro cilvēkiem ar normālu nieru darbību, kas 1 stundu ilgas infūzijas veidā saņem 500 mg doripenēma, lai vismaz 35% laika starp atsevišķām devām uzturētu doripenēma koncentrāciju, kas augstāka par minimālo inhibējošo koncentrāciju (1 mg/ml), un lai uzturētu doripenēma un metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitāti, kas mazāka par to, kas veseliem cilvēkiem novērota, ik pēc 8 stundām 1 stundu ilgas infūzijas veidā ievadot 1 g doripenēma. Šie ieteikumi par devām tika atvasināti, modelējot datus, kas iegūti par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, kā arī ievērojot iespējamo ar nierēm nesaistītā karbanepēmu grupas vielu klīrensa paātrināšanos pacientiem ar akūtu nieru mazspēju salīdzinājumā ar pacientiem ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Doripenēmam-M-1 bija raksturīga lēna eliminācija no pacientu organisma, bet pusperiods (un AUC) nav apmierinoši noteikts. Tādēļ nav izslēgts, ka pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, sasniegtā iedarbības intensitāte būs lielāka par paredzēto, kā arī lielāka par šī metabolīta iedarbības intensitāti, kas novērota veselu cilvēku organismā, ik pēc 8 stundām 1 stundu ilgas infūzijas veidā ievadot 1 g doripenēma. Palielinātās metabolīta iedarbības intensitātes izraisītās sekas *in vivo* nav zināmas, jo, izņemot datus par pretmikrobu aktivitāti, nav datu par farmakoloģisko aktivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu). Ja doripenēma deva tiek palielināta un kļūst lielāka par ieteicamo devu ilgstošas nieru aizstājterapijas gadījumā, doripenēma-M-1 metabolīta sistēmiskā iedarbība palielinās vēl vairāk. Šādas iedarbības palielināšanās klīniskās sekas nav zināmas.

Salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kam tiek veikta dialīze, doripenēma un doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte ir būtiski lielāka. Pētījumā, kura laikā seši pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā i.v. infūzijas veidā saņēma vienu 500 mg lielu doripenēma devu, doripenēma un doripenēma-M-1 daudzums, kas no organisma tika izvadīts 4 stundas ilga hemodialīzes seansa laikā, bija attiecīgi 46% un 6% devas. Nav pietiekamas informācijas, lai ieteiktu devas korekcijas pacientiem, kam tiek veikta periodiska hemodialīze vai dialīze, kas atšķiras no ilgstošas nieru aizstājterapijas (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Doripenēma farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav noteikta. Tā kā doripenēmam nav raksturīga metabolizēšanās aknās, nav domājams, ka pavājināta aknu darbība ietekmē doripenēma farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku novērtēja veseliem gados vecākiem vīriešiem un sievietēm (vecums 66-84 gadi). Gados vecākiem pieaugušajiem doripenēma AUC vērtības bija par 49% augstākas nekā jauniem pieaugušajiem. Šīs izmaiņas lielākoties saistītas ar vecuma noteiktām

nieru funkcijas izmaiņām. Devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama, izņemot gadījumos, kad ir mērena līdz smaga nieru mazspēja (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Dzimums

Dzimuma ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku novērtēja veseliem vīriešiem un sievietēm. Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, doripenēma AUC vērtības bija par 13% augstākas. Devas pielāgošana, pamatojoties uz dzimumu, netiek ieteikta.

Rase

Rases piederības ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību. Starp rasu grupām nenovēroja būtiskas doripenēma klīrensa vidējo vērtību atšķirības, tādēļ devas pielāgošana atkarībā no rases piederības netiek ieteikta.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumu specifikas un cilvēku un dzīvnieku farmakokinētikas atšķirību dēļ šajos pētījumos netika vērtēta ilgstoša iedarbība dzīvniekiem.

Pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērota reproduktīva toksicitāte. Tomēr šiem pētījumiem ir maza nozīme, jo pētījumos zāles lietoja reizi dienā, kas dzīvniekiem nodrošināja mazāk par vienu desmito daļu doripenēma darbības ilguma dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.3 apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pagatavotu šķīdumu uzglabāšana: pēc izšķīdināšanas sterilā ūdenī injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām un pirms pārvešanas uz infūziju maisu un atšķaidīšanas, Doribax suspensiju flakonā var glabāt līdz 1 stundai temperatūrā, kas zemāka par 30°C.

Pēc atšķaidīšanas infūziju maisā Doribax šķīdums infūzijām jāuzglabā istabas temperatūrā vai ledusskapī un jāizlieto laikā, kāds norādīts tālāk redzamajā tabulā.

Laiks, kādā jāveic izšķīdināšana, atšķaidīšana un infūzija (Doribax šķīdumam infūzijām)

Šķīdums infūzijām	Šķīdumu uzglabā istabas temperatūrā	Šķīdumu uzglabā ledusskapī (2°C – 8°C)
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	12 stundas	72 stundas*
[†] Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām	4 stundas	24 stundas*

-
- * Pēc izņemšanas no ledusskapja infūzija jāpabeidz laikā, kādā tiek saglabāta stabilitāte istabas temperatūrā, pie nosacījuma, ka uzglabāšanas laiks ledusskapī, laiks līdz novietošanai istabas temperatūrā un infūzijas laiks kopā nepārsniedz laiku, cik ilgi tiek saglabāta stabilitāte ledusskapī.
- + Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot infūzijā, kas ilgāka par 1 stundu.

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta laikiem un šķīdumiem, kas norādīti iepriekš tabulā.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana/šķīdināšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla 20 ml flakoni.

Zāles pieejamas kārbīnās pa 10 flakoniem.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Pirms infūzijas Doribax izšķīdina un pēc tam atšķaida.

250 mg devas infūziju šķīduma pagatavošana, lietojot 250 mg flakonu

1. 250 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.
3. Ar šļirci un adatu ievielciat suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 50 ml vai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai. Lai ievadītu 250 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss šķīdums.

Doribax šķīdums infūzijām var būt no dzidra bezkrāsas šķīduma līdz dzidram gaiši dzeltenam šķīdumam. Krāsas variācijas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbīgumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25. jūlijs 2008.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Doribax 500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg doripenēma (*doripenemum*).

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (pulveris infūzijām)

Balts līdz iedzelteni bālgans kristālisks pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Doribax ir indicēts šādu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu):

- nozokomiāla pneimonija (tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija);
- komplikētas intraabdominālas infekcijas;
- komplikētas urīnceļu infekcijas.

Jāņem vērā oficiālās pamatnostādnes par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Informācija par ieteicamajām devām un lietošanas veidu katras infekcijas gadījumā ir apkopota tabulā.

Infekcija	Deva	Biežums	Infūzijas laiks
Nozokomiāla pneimonija, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija	500 mg vai 1 g*	Reizi 8 stundās	1 vai 4 stundas**
Komplicēta intraabdomināla infekcija	500 mg	Reizi 8 stundās	1 stunda
Komplicēta UCI, ieskaitot pielonefrītu	500 mg	Reizi 8 stundās	1 stunda

* 1 g reizi 8 stundās 4 stundu infūzijas veidā var apsvērt pacientiem ar pastiprinātu renālo klīrensu (jo īpaši pacientiem, kam kreatinīna klīrensa (CrCl) vērtība ir ≥ 150 ml/min) un/vai ja infekcijas izraisītāji ir nefermentējoši gramnegatīvi patogēni (piemēram, *Pseudomonas* sugas un *Acinetobacter* sugas). Šāda devu shēma ir balstīta uz FK/FD datiem (skatīt 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

** Pamatojoties galvenokārt uz FK/FD, 4 stundas ilgs infūzijas laiks var būt piemērotāks tādu infekciju gadījumā, kad tās izraisījuši mazāk jutīgi patogēnie mikroorganismi (skatīt 5.1 apakšpunktu). Šāda veida dozēšana būtu jāapsver arī sevišķi smagu infekciju gadījumā.

Ārstēšanas ilgums

Doripenēma terapijas ilgums parasti ir 5–14 dienas, un to nosaka, vadoties pēc infekcijas smaguma pakāpes, vietas, izraisījušā patogēna un pacienta klīniskās atbildreakcijas. Pacientiem ar nozokomiālu pneimoniju, tostarp pneimoniju, kas saistīta ar plaušu mākslīgo ventilāciju, parastais terapijas ilgums ir 10–14 dienas, turklāt pacientiem, kam infekciju izraisījuši nefermentējoši gramnegatīvi patogēnie mikroorganismi (piemēram, *Pseudomonas* sugas un *Acinetobacter* sugas), ārstēšana bieži vien ir visilgākā (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Doripenēms tika lietots līdz 14 dienām klīniskos pētījumos, un ilgākas terapijas drošums nav noskaidrots. Pēc ārstēšanas sākšanas ar intravenozu doripenēmu, tiklīdz radusies klīniska uzlabošanās, iespējams pāriet uz piemērotu perorālu terapiju, lai pabeigtu ārstēšanas kursu.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Izņemot vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumus, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt turpmāk "Nieru darbības traucējumi" un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (proti, kreatinīna klīrenss (CrCl) ir > 50 līdz ≤ 80 ml/min), devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar mēreni pavājinātu nieru darbību ($\text{CrCl} \geq 30$ līdz ≤ 50 ml/min) doripenēma devai jābūt 250 mg reizi 8 stundās (skatīt 6.6 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) doripenēma devai jābūt 250 mg reizi 12 stundās (skatīt 6.6 apakšpunktu). Deva attiecīgi jāpielāgo arī pacientiem, kam ordinēts pa 1 g reizi 8 stundās 4 stundu infūzijas veidā (vidēji smagi nieru darbības traucējumi: 500 mg reizi 8 stundās; smagi nieru darbības traucējumi: 500 mg reizi 12 stundās).

Tā kā ir maz klīnisku datu un paredzama pastiprināta doripenēma un tā metabolīta (doripenēma-M-1) ietekme, Doribax pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Devas pacientiem, kam veic dialīzi

Ieteikumi par Doribax devām un ievadišanu pacientiem, kas tiek ilgstoši ārstēti ar nieru aizstājterapijas palīdzību, parādīti turpmākajā tabulā:

CRRT procedūra	Glomerulārās filtrācijas ātrums	Deva	Ievades biežums	Infūzijas ilgums ^{a, b}	Mērķa koncentrācija (MIK)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5–30 ml/min	500 mg	ik pēc 12 stundām	4 stundas	≤ 1 mg/l

CRRT: ilgstoša nieru aizstājterapija; CVVH: ilgstoša venozi-venoza hemofiltrācija; CVVHDF: ilgstoša venozi-venoza hemodiafiltrācija; MIK: minimālā inhibējošā koncentrācija

^a Pacientiem ar akūtu nieru mazspēju, ņemot vērā iespējamo karbapenēmu klīrensa palielināšanos caur citiem orgāniem, nevis nierēm, nepieciešama 4 stundas ilga infūzija.

^b Pacientus ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem, kas tiek ārstēti ar CRRT palīdzību, iespējams ārstēt ar 1 vai 4 stundas ilgām infūzijām. Pamatojoties galvenokārt uz FK/FD apsvērumiem, piemērotāka var būt 4 stundas ilga infūzija, lai palielinātu procentuālo laika apjomu devu ievadišanas starplaikā, kad doripenēma koncentrācija plazmā pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju ($\%T > \text{MIK}$) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Ieteikumi par devām pret patogēniem ar $\text{MIK} > 1$ mg/l ilgstošas nieru aizstājterapijas gadījumā nav noteikti, jo iespējama doripenēma un doripenēma-M-1 metabolīta uzkrāšanās (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Ierobežotu klīnisko datu un paredzamas metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitātes pastiprināšanās dēļ pacientus, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, ieteicams rūpīgi novērot attiecībā uz preparāta drošību (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nav pietiekamas informācijas, lai ieteiktu devas korekcijas pacientiem, kam veic cita veida dialīzi (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Doribax drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pirms Doribax ievades vienas vai četras stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā tas ir jāizšķīdina un pēc tam vēlreiz jāatšķaida (skatīt 6.6 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.

Paaugstināta jutība pret jebkuru citu karbapenēma grupas antibakteriālo līdzekli.

Smaga paaugstināta jutība (piem., anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkura cita veida bēta laktāma antibakteriālu līdzekli (piem., penicilīniem vai cefalosporīniem).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pamatinformācija

Konkrēta pacienta ārstēšanai izvēloties doripenēmu, jāņem vērā karbapenēmu grupas antibakteriālo līdzekļu piemērotība, pamatojoties uz tādiem faktoriem kā infekcijas smagums, rezistences pret citiem piemērotajiem antibiotiskajiem līdzekļiem izplatība un risks, izvēloties ārstēt pret karbapenēmiem rezistentu baktēriju infekciju.

Antibiotiskais līdzeklis un deva piesardzīgi jāizvēlas, ārstējot pacientus ar vēlīnu (vairāk nekā piecas dienas pēc stacionēšanas radušos) pneimoniju, kas saistīta ar plaušu ventilāciju, kā arī citos nozokomiālas pneimonijas gadījumos, kad ir iespējami vai apstiprināti mazāk jutīgi patogēni, piemēram, *Pseudomonas* un *Acinetobacter* sugas (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

Kad saistībā ar reģistrētajām indikācijām ir iespējama vai apstiprināta *Pseudomonas aeruginosa* infekcija, var būt indicēta vienlaicīga aminoglikozīdu grupas zāļu lietošana (skatīt 4.1 apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri lietoja bēta laktāma antibiotikas, ir novērotas nopietnas un dažkārt letālas paaugstinātas jutības (anafilaktiskas) reakcijas. Pirms ārstēšanas ar Doribax jāveic rūpīga izjautāšana par iepriekš bijušām paaugstinātas jutības reakcijām pret citām tajā pašā grupā ietilpstošajām aktīvajām vielām vai bēta laktāma antibiotikām. Pacientiem ar šādām reakcijām anamnēzē Doribax jālieto piesardzīgi. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija pret doripenēmu, tūlīt jāpārtrauc tā lietošana un jāveic atbilstīgi pasākumi. Ja rodas smaga akūta paaugstinātas jutības (anafilaktiska) reakcija, nekavējoties nepieciešama neatliekamā palīdzība.

Krampji

Karbapenēmu (arī doripenēmu) lietošanas laikā ir aprakstīti krampji (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Doripenēma klīniskajos pētījumos krampji visbiežāk bija pacientiem ar jau esošiem centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumiem (piemēram, insultu vai krampjiem anamnēzē) vai nieru darbības traucējumiem, kā arī lietojot par 500 mg lielākas devas.

Pseudomembranozais kolīts

Lietojo Doribax, ziņots par *Clostridium difficile* izraisītu pseudomembranozo kolītu, un tas var būt no viegla līdz dzīvību apdraudošam. Tādēļ svarīgi ņemt vērā šo diagnozi pacientiem, kam ir caureja Doribax lietošanas laikā vai pēc tās (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Nejutīgu baktēriju savairošanās

Doripenēma tāpat kā citu antibiotiku lietošana tiek saistīta ar pazeminātas jutības celmu augšanu un veidošanos. Pacienti terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga. Ja rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši pasākumi. Jāizvairās no ilgstošas Doribax lietošanas.

Zāļu mijiedarbība ar valproiskābi

Nav ieteicama vienlaicīga doripenēma un valproiskābes/nātrija valproāta lietošana (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pneimonīts pēc lietošanas inhalācijas veidā

Kad Doribax tika lietots pētījumos inhalācijas veidā, radās pneimonīts. Tādēļ doripenēmu nedrīkst lietot šādā veidā.

Ilgstoša nieru aizstājterapija

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte var palielināties līdz līmenim, par ko pašlaik nav pieejami *in vivo* iegūti drošības dati. Šim metabolītam nav raksturīga farmakoloģiskā mērķa aktivitāte, bet citi tā iespējamās farmakoloģiskās iedarbības veidi nav zināmi. Tādēļ nepieciešama rūpīga kontrole attiecībā uz lietošanas drošību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ārstēto pacientu grupu apraksts

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar nozokomiālu pneimoniju (N=979), 60% ar Doribax ārstēto pacientu, kam bija iespējams veikt klīnisku novērtējumu, bija ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (PMVSP). 50% šo pacientu bija vēlīna PMVSP (saskaņā ar definīciju — PMVSP, kas parādās vēlāk nekā piecas dienas pēc mākslīgās ventilācijas sākšanas), 54% pacientu APACHE (akūtās fizioloģiskās un hroniskās veselības izvērtēšanas, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II rādītājs bija > 15 un 32% vienlaikus saņēma aminoglikozīdus (76% ilgāk par 3 dienām).

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar komplikētām vēdera dobuma infekcijām (N=962), visbiežākā infekcijas vieta ar Doribax ārstētiem pacientiem, kam bija iespējams veikt mikrobioloģisku novērtējumu, bija aklās zarnas piedēklis (62%). 51% pacientu no minētajiem sākotnēji bija ģeneralizēts peritonīts. Citi infekcijas avoti bija resnās zarnas perforācija (20%), komplikēts holecistīts (5%) un infekcijas citās vietās (14%). Vienpadsmit procentiem pacientu APACHE II rādītājs bija > 10; 9,5% bija pēcoperācijas infekcija; 27% pacientu bija viens vai vairāki intraabdomināli abscesi; bet 4% pacientu sākotnēji bija vienlaicīga bakterēmija.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām (N=1179), 52% ar Doribax ārstēto pacientu, kam bija iespējams veikt mikrobioloģisku novērtējumu, bija komplikētas apakšējo urīnceļu infekcijas, bet 48% pacientu bija pielonefrīts, no tiem 16%—ar sarežģījumiem. Bāzlinijā pavisam 54% pacientu bija pastāvīgas komplikācijas, 9% pacientu bija vienlaicīga bakterēmija, bet 23% pacientu bija pret levofloksacīnu rezistentu uropatogēnu infekcija.

Ir maza pieredze pacientiem ar smagu imūnnomākumu, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, un pacientiem ar smagu neitropēniju, jo šī pacientu grupa tika izslēgta no III fāzes pētījumiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doripenēma metabolisms nav saistīts vai tikai niecīgā apmērā ir saistīts ar citohromu P450 (CYP450). Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, nav gaidāms, ka doripenēms inhibēs vai inducēs CYP450 darbību. Tādēļ ar CYP450 saistīta mijiedarbība ar citām zālēm nav paredzama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pierādīts, ka doripenēma un valproiskābes vienlaicīga lietošana nozīmīgi samazina valproiskābes līmeni serumā zem terapeitiskās robežas. Šis samazinātais valproiskābes līmenis var būt par iemeslu nepietiekamai krampju kontrolei. Mijiedarbības pētījumā pēc doripenēma un valproiskābes vienlaicīgas lietošanas valproiskābes koncentrācija serumā nozīmīgi samazinājās (AUC samazinājās

par 63%). Mijiedarbība sākās strauji. Tā kā pacientiem tika ievadītas tikai četras doripenēma devas, ilgākas vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav iespējams izslēgt turpmāku valproiskābes līmeņa pazemināšanos. Valproiskābes līmeņa pazemināšanās aprakstīta arī pēc vienlaicīgas citu karbanepēmu lietošanas, aptuveni divu dienu laikā sasniedzot valproiskābes līmeņa pazemināšanos par 60–100%. Tādēļ jāapsver nepieciešamība lietot alternatīvu antibiotisku līdzekli vai ordinēt papildu pretkrampju līdzekli.

Probenecīds konkurē ar doripenēmu attiecībā uz sekrēciju caur nieru kanāliņiem un samazina doripenēma renālo klīrensu. Mijiedarbības pētījumā pēc vienlaicīgas probenecīda lietošanas doripenēma vidējais AUC palielinājās par 75%. Tādēļ Doribax neiesaka lietot vienlaikus ar probenecīdu. Nevar izslēgt mijiedarbību ar citām zālēm, kuras izvadās caur nieru kanāliņiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ir ierobežots klīnisko datu apjoms par doripenēma ietekmi uz grūtniecību. Pētījumi ar dzīvniekiem par ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Doribax nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doripenēms cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pētījumā ar žurkām ir konstatēts, ka doripenēms un tā metabolīti nonāk pienā. Lēmums par bērna zīdīšanas turpināšanu vai pārtraukšanu vai par Doribax terapijas turpināšanu vai pārtraukšanu jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas pozitīvo ietekmi uz bērnu un Doribax terapijas radīto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par doripenēma terapijas iespējamo ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav pieejami. Līdz 1 g/kg lielu dienas devu (pamatojoties uz AUC, kas ir vismaz tikpat liels kā cilvēkam, ik pēc astoņām stundām lietojot 500 mg lielas devas) intravenozas injekcijas neizraisīja nevēlamu ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu vispārējo fertilitāti vai to pēcnācēju postnatālo attīstību un reprodukcijas spēju.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par Doribax ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Balstoties uz ziņojumiem par blakusparādībām, nav paredzams, ka Doribax varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

3142 pieaugušiem pacientiem (no kuriem 1817 saņēma Doribax), kam II un III fāzes klīniskajos pētījumos novērtēja zāļu lietošanas drošumu, nevēlamās reakcijas, lietojot Doribax 500 mg reizi 8 stundās, radās 32% gadījumu. Kopumā nevēlamo reakciju dēļ Doribax lietošana tika pārtraukta 0,1% pacientu. Nevēlamās reakcijas, kuru dēļ pārtrauca Doribax lietošanu, bija slikta dūša (0,1%), caureja (0,1%), nieze (0,1%), vulvas sēnīšu infekcija (0,1%), paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija (0,2%) un izsitumi (0,2%). Visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas bija galvassāpes (10%), caureja (9%) un slikta dūša (8%).

Doribax drošības īpašības aptuveni 500 pacientiem, kas I, II un III fāzes klīnisko pētījumu laikā 1 g lielas devas ik pēc astoņām stundām saņēma četras stundas ilgas infūzijas veidā, atbilda drošības īpašībām pacientiem, kas ik pēc astoņām stundām saņem 500 mg lielas devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk pēc sastopamības biežuma ir uzskaitītas nevēlamās reakcijas, kas konstatētas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā, lietojot Doribax. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamās blakusparādības, kas apzinātas Doribax klīnisko pētījumu gaitā un pēcreģistrācijas laikā	
Infekcijas un infestācijas	Bieži: mutes dobuma kandidoze, vulvas sēnīšu infekcija.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: trombocitopēnija, neitropēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4 apakšpunktu). Nav zināmi: anafilakse (skatīt 4.4 apakšpunktu).
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: galvassāpes. Retāk: krampji (skatīt 4.4 apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: flebīts.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži: slikta dūša, caureja. Retāk: <i>C. difficile</i> izraisīts kolīts (skatīt 4.4 apakšpunktu).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi. Nav zināmi: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms.

4.9 Pārdozēšana

I fāzes pētījumā, kurā piedalījās veseli indivīdi, kas saņēma 2 g doripenēma 1 stundas infūzijas veidā ik pēc 8 stundām 10–14 dienas, izsitumi radās ļoti bieži (5 no 8 indivīdiem). Izsitumi izzuda 10 dienu laikā pēc doripenēma lietošanas pārtraukšanas.

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc Doribax lietošana un jānodrošina vispārēja atbalstoša terapija līdz zāles caur nierēm tiek izvadītas no organisma. Doribax var izvadīt no organisma ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību vai hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr informācija par kāda no šo terapijas veidu izmantošanu pārdozēšanas novēršanai nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, karbapenēmi, ATĶ kods: J01DH04.

Darbības mehānisms

Doripenēms ir sintētiska karbapenēma grupas antibiotika.

Doripenēma baktericīdo darbību nodrošina tā inhibējošā iedarbība uz baktēriju šūnu sienīņu biosintēzi. Doripenēms inaktivē vairākus būtiskus penicilīnu saistošos proteīnus (PSP), kā rezultātā tiek inhibēta šūnu sienīņu sintēze, kam seko šūnas bojāeja.

In vitro doripenēmam ir maza spēja būt par antagonistu citiem antibakteriāliem līdzekļiem vai būt pakļautam to antagonismam. *Pseudomonas aeruginosa* un grampozitīvas baktērijas gadījumā novērota

vāja sinerģija ar amikacīnu un levofloksacīnu, lietojot daptomicīnu, linezolidu, levofloksacīnu un vankomicīnu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Līdzīgi kā citām bēta laktāma antibiotikām, laiks, kādā doripenēms pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju (%T>MIK) attiecībā uz inficējošo organismu, preklīniskajos farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumos (PK/PD) vislabāk korelē ar efektivitāti. Montekarlo simulācijas, izmantojot patogēnu jutīguma rezultātus no pabeigtiem III fāzes pētījumiem un attiecīgās populācijas FK datus, liecināja, ka %T>MIK mērķa vērtība 35% tika sasniegta vairāk nekā 90% pacientu ar nozokomiālu pneimoniju, komplikētām urīnceļu infekcijām un komplikētām intraabdominālām infekcijām neatkarīgi no nieru funkcijas.

Doripenēma infūzijas laika palielināšana līdz 4 stundām ļauj panākt maksimālu %T>MIK attiecīgajai devai, un tas ir pamatā iespējai izmantot 4 stundas ilgas infūzijas pacientiem ar nozokomiālu pneimoniju, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītu pneimoniju. Smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imūno atbildes reakciju 4 stundu infūzijas ievadīšanas laiks var būt piemērotāks, ja doripenēma MIK zināmiem vai aizdomās turamiem patogēniem ir vai ir sagaidāms > 0,5 mg/l, lai sasniegtu mērķi 50% no T>MIK vismaz 95% pacientu (skatīt 4.2 apakšpunktu). Montekarlo simulācijas apstiprināja 500 mg infūzijas 4 stundu garumā reizi 8 stundās indivīdiem ar normālu nieru funkciju mērķa patogēniem ar doripenēma MIK ≤ 4 mg/l.

Rezistences mehānismi

Baktēriju rezistences mehānismi, kas ietekmē doripenēmu, ietver aktīvās vielas inaktivāciju karbapenēmu hidrolizējošo enzīmu ietekmē, PSP mutācijas vai iegūšanu, ārējās membrānas caurlaidības un aktīvas izplūšanas mazināšanos. Doripenēms ir stabils pret hidrolīzi, ko izraisa vairums bēta laktamāžu, tostarp grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju veidoto penicilināžu un cefalosporināžu; izņēmums ir relatīvi retās karbapenēmu hidrolizējošās bēta laktamāzes. Sugu rezistence pret citiem karbapenēmiem parasti norāda arī uz rezistenci pret doripenēmu. Meticilīn-rezistenti stafilokoki vienmēr jāuzskata kā rezistenti pret doripenēmu. Tāpat kā citi pretmikrobu līdzekļi, tostarp karbapenēma grupas līdzekļi, doripenēms izraisa rezistentu baktēriju celmu veidošanos.

Robežvērtības

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtības, ko noteikusi Eiropas Mikroorganismu jutīguma pārbaužu komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), ir šādas:

Ar sugām nesaistīti	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
Stafilokoki	Spriežot pēc meticilīna robežvērtības
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> sugas, izņemot <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
Enterokoki	“neatbilstošs mērķis”
<i>Haemophilus</i> sugas	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	NP (nepietiekama pieredze)
Anaerobie mikroorganismi	S ≤1 mg/l un R >1 mg/l

Jutīgums

Iegūtās rezistences izplatība var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskās vietas un laika ziņā noteiktiem celmiem, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, jo īpaši, ārstējot smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jāmeklē iespēja konsultēties ar speciālistu par rezistences vietējo izplatību, jo šo zāļu lietošanas lietderība vismaz dažu veidu infekciju gadījumā ir apšaubāma.

Eiropas Savienībā ir izziņotas lokalizētas infekciju kopas pret karbapenēmu rezistentu mikroorganismu dēļ. Tālāk sniegtā informācija dod vienīgi aptuvenus norādījumus par to, vai mikroorganisms ir vai nav jutīgs pret doripenēmu.

Sugas, kas parasti ir jutīgas

Grampozitīvi aerobi mikroorganismi

Enterococcus faecalis^{*s}

Staphylococcus aureus (tikai pret meticilīnu jutīgie celmi)^{*^}

Staphylococcus sugas (tikai pret meticilīnu jutīgie celmi)[^]

Streptococcus pneumoniae^{*}

Streptococcus sugas

Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi

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 sugas

Serratia marcescens

Shigella sugas

Anaerobie mikroorganismi

Bacteroides fragilis^{*}

Bacteroides caccae^{*}

Bacteroides ovatus

Bacteroides uniformis^{*}

Bacteroides thetaiotaomicron^{*}

Bacteroides vulgatus^{*}

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros^{*}

Porphyromonas sugas

Prevotella sugas

Sutterella wadsworthensis

Sugas, kurām problēma varētu būt iegūtā rezistence

Acinetobacter baumannii^{*}

Acinetobacter sugas

Burkholderia cepacia^{s+}

Pseudomonas aeruginosa

Organismi ar pārmantotu rezistenci

Grampozitīvi aerobi mikroorganismi

Enterococcus faecium

Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella sugas

- * Sugas, pret kurām aktivitāte ir pierādīta klīniskajos pētījumos.
- \$ Sugas, kurām dabīgi piemīt vidējs jutīgums.
- + Sugas ar > 50% iegūto rezistenci vienā vai vairākās dalībvalstīs.
- ^ Visi pret meticilīnu rezistentie stafilokoki jāuzskata par rezistentiem pret doripenēmu.

Dati no klīniskajiem pētījumiem

Ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija

Pētījumā ar 233 pacientiem, kam attīstījās vēlīna, ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (VAP), nebija iespējams viennozīmīgi pierādīt, ka pētnieciska, septiņas dienas ilga doripenēma lietošana (pa 1 g ik pēc astoņām stundām četras stundas ilgas infūzijas veidā) ir līdzvērtīga 10 dienu ilgam imipenēma/cilastatīna kursam (pa 1 g ik pēc astoņām stundām vienu stundu ilgas infūzijas veidā). Turklāt pacienti drīkstēja saņemt noteiktu papildu terapiju. Šis pētījums tika priekšlaikus pārtraukts pēc neatkarīgas datu uzraudzības komitejas ieteikuma. Klīniskas atveseļošanās sastopamība ārstēšanas beigu vizītē 10. dienā, vērtējot pēc primārā mikrobioloģiskā kritērija (MITT), pacientu grupā, kas saņēma doripenēmu, bija skaitliski mazāka (45,6% pret 56,8%; 95% TI -26,3%; 3,8%). Analizējamajās grupās tas pats tika novērots attiecībā uz primāro mikrobioloģisko vērtēšanas blakuskritēriju (49,1% [28/57] pret 66,1% [39/59]); 95% TI -34,7% līdz 0,8%). Kopējā 28 dienās novērojamās jebkāda cēloņa mirstības sastopamība, vērtējot MITT analīzes grupā, ar doripenēmu ārstētajiem pacientiem bija skaitliski lielāka (21,5% pret 14,8%, 95% TI -5,0%; 18,5%). Atšķirība starp klīniskas atveseļošanās sastopamību, lietojot doripenēmu un imipenēmu/cilastatīnu, bija lielāka pacientiem ar APACHE rādītāju > 15 (16/45 [36%] pret 23/46 [50%]) un pacientiem ar *Pseudomonas aeruginosa* infekciju (7/17 [41%] pret 6/10 [60%]).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Doripenēma C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ veseliem indivīdiem pētījumos pēc 500 mg devas ievadīšanas 1 stundas garumā bija vidēji aptuveni 23 µg/ml un 36 µg.h/ml. Doripenēma vidējais C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ veseliem indivīdiem pēc 500 mg un 1 g devas lietošanas 4 stundu garumā ir attiecīgi aptuveni 8 µg/ml un 17 µg/ml un 34 µg.h/ml un 68 µg.h/ml. Ne pēc 500 mg, ne 1 g devas vairākkārtējām infūzijām reizi 8 stundās 7 – 10 dienu garumā indivīdiem ar normālu nieru darbību doripenēms neuzkrājas.

Vienreizējas doripenēma devas farmakokinētika pēc četras stundas ilgas infūzijas pieaugušajiem ar cistisko fibrozi atbilst tai, kāda novērota pieaugušajiem bez cistiskās fibrozes. Pietiekami un labi kontrolēti pētījumi, lai noteiktu doripenēma lietošanas drošību un efektivitāti pacientiem ar cistisko fibrozi, nav veikti.

Sadalījums

Doripenēma vidējā saistīšanās ar plazmas proteīniem bija aptuveni 8,1%, un tā nav atkarīga no koncentrācijas plazmā. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 16,8 l, kas atbilst ekstracelulārā šķidruma tilpumam cilvēkiem. Doripenēms penetrē vairākos organisma šķidrumos un audos, piemēram, dzemdes audos, retroperitoneālajā šķidrumā, prostatas audos, žultspūšļa audos un urīnā.

Biotransformācija

Doripenēma metabolismu līdz mikrobioloģiski neaktīvam metabolītam ar atvērtu gredzenu galvenokārt nodrošina dehidropeptidāze-I. Doripenēmu nedaudz metabolizē vai nemaz nemetabolizē citohroms P450 (CYP450). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka doripenēms neinhibē un neinducē CYP izoformu 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 darbību.

Eliminācija

Doripenēms galvenokārt izdalās neizmainītā veidā caur nierēm. Doripenēma vidējais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā veseliem jauniem pieaugušajiem ir aptuveni 1 stunda, un plazmas klīrenss ir aptuveni 15,9 l/stundā. Renālais klīrenss ir vidēji 10,3 l/stundā. Šīs vērtības nozīmīgums savienojumā ar būtiski palēninātu doripenēma elimināciju, ko novēroja, vienlaikus lietojot

probenecīdu, ļauj domāt, ka doripenēms iziet gan glomerulārās filtrācijas, gan sekrēcijas caur nieru kanāliņiem, gan reabsorbcijas fāzi. Veseliem jauniem pieaugušajiem, kam ievadīja vienu 500 mg Doribax devu, attiecīgi 71% un 15% no devas tika konstatēta urīnā neizmainītas aktīvās vielas un atvērta gredzena metabolīta veidā. Pēc vienas 500 mg radioloģiski marķētas doripenēma devas ievadīšanas veseliem jauniem pieaugušajiem, izkārnījumos konstatēja mazāk par 1% no kopējās radioaktivitātes. Doripenēma farmakokinētika ir lineāra devu robežās no 500 mg līdz 2 g, ievadot intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā, un robežās no 500 mg līdz 1 g, ievadot intravenozas infūzijas veidā 4 stundu laikā.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas 500 mg Doribax devas ievadīšanas indivīdiem ar viegliem (CrCl 51-79 ml/min), mēreni izteiktiem (CrCl 31–50 ml/min) un smagiem ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) nieru darbības traucējumiem doripenēma AUC bija attiecīgi 1,6 reizes, 2,8 reizes un 5,1 reizi lielāks nekā līdzīga vecuma veseliem subjektiem ar normālu nieru darbību ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). Ir sagaidāms, ka mikrobioloģiski neaktīva atvērta gredzena metabolīta (doripenēma-M-1) AUC ievērojami palielināsies pacientiem ar smagu nieru mazspēju, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Pacientiem ar mēreni vai smagi pārvājinātu nieru darbību nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, jāpielāgo Doribax deva (skatīt 4.2 apakšpunktu). Pētījumā, kura laikā 12 pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā 1 stundu ilgas i.v. infūzijas veidā saņēma vienu 500 mg lielu doripenēma devu, salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem palielinājās doripenēma un doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte. Doripenēma un doripenēma-M-1 daudzums, kas tika izvadīts 12 stundas ilga *CVVH* seansa laikā, bija attiecīgi aptuveni 28% un 10% devas, bet 12 stundas ilga *CVVHDF* seansa laikā tas bija attiecīgi aptuveni 21% un 8% devas. Ieteikumi par devām pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, tika izstrādāti, lai sasniegtu doripenēma sistēmiskās iedarbības intensitāti, kas līdzīga tai, ko novēro cilvēkiem ar normālu nieru darbību, kas 1 stundu ilgas infūzijas veidā saņem 500 mg doripenēma, lai vismaz 35% laika starp atsevišķām devām uzturētu doripenēma koncentrāciju, kas augstāka par minimālo inhibējošo koncentrāciju (1 mg/ml), un lai uzturētu doripenēma un metabolīta doripenēma-M-1 iedarbības intensitāti, kas mazāka par to, kas veseliem cilvēkiem novērota, ik pēc 8 stundām 1 stundu ilgas infūzijas veidā ievadot 1 g doripenēma. Šie ieteikumi par devām tika atvasināti, modelējot datus, kas iegūti par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, kā arī ievērojot iespējamo ar nierēm nesaistītā karbanepēmu grupas vielu klīrensa paātrināšanos pacientiem ar akūtu nieru mazspēju salīdzinājumā ar pacientiem ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Doripenēmam-M-1 bija raksturīga lēna eliminācija no pacientu organisma, bet pusperiods (un AUC) nav apmierinoši noteikts. Tādēļ nav izslēgts, ka pacientiem, kas tiek ārstēti ar ilgstošas nieru aizstājterapijas palīdzību, sasniegtā iedarbības intensitāte būs lielāka par paredzēto, kā arī lielāka par šī metabolīta iedarbības intensitāti, kas novērota veselu cilvēku organismā, ik pēc 8 stundām 1 stundu ilgas infūzijas veidā ievadot 1 g doripenēma. Palielinātās metabolīta iedarbības intensitātes izraisītās sekas *in vivo* nav zināmas, jo, izņemot datus par pretmikrobu aktivitāti, nav datu par farmakoloģisko aktivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu). Ja doripenēma deva tiek palielināta un kļūst lielāka par ieteicamo devu ilgstošas nieru aizstājterapijas gadījumā, doripenēma-M-1 metabolīta sistēmiskā iedarbība palielinās vēl vairāk. Šādas iedarbības palielināšanās klīniskās sekas nav zināmas.

Salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kam tiek veikta dialīze, doripenēma un doripenēma-M-1 iedarbības intensitāte ir būtiski lielāka. Pētījumā, kura laikā seši pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā i.v. infūzijas veidā saņēma vienu 500 mg lielu doripenēma devu, doripenēma un doripenēma-M-1 daudzums, kas no organisma tika izvadīts 4 stundas ilga hemodialīzes seansa laikā, bija attiecīgi 46% un 6% devas. Nav pietiekamas informācijas, lai ieteiktu devas korekcijas pacientiem, kam tiek veikta periodiska hemodialīze vai dialīze, kas atšķiras no ilgstošas nieru aizstājterapijas (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Doripenēma farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav noteikta. Tā kā doripenēmam nav raksturīga metabolizēšanās aknās, nav domājams, ka pavājināta aknu darbība ietekmē doripenēma farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku novērtēja veseliem gados vecākiem vīriešiem un sievietēm (vecums 66-84 gadi). Gados vecākiem pieaugušajiem doripenēma AUC vērtības bija par 49% augstākas nekā jauniem pieaugušajiem. Šīs izmaiņas lielākoties saistītas ar vecuma noteiktām nieru funkcijas izmaiņām. Devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama, izņemot gadījumos, kad ir mērena līdz smaga nieru mazspēja (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Dzimums

Dzimuma ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku novērtēja veseliem vīriešiem un sievietēm. Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, doripenēma AUC vērtības bija par 13% augstākas. Devas pielāgošana, pamatojoties uz dzimumu, netiek ieteikta.

Rase

Rases piederības ietekmi uz doripenēma farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību. Starp rasu grupām nenovēroja būtiskas doripenēma klīrensa vidējo vērtību atšķirības, tādēļ devas pielāgošana atkarībā no rases piederības netiek ieteikta.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumu specifikas un cilvēku un dzīvnieku farmakokinētikas atšķirību dēļ šajos pētījumos netika vērtēta ilgstoša iedarbība dzīvniekiem.

Pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērota reproduktīva toksicitāte. Tomēr šiem pētījumiem ir maza nozīme, jo pētījumos zāles lietoja reizi dienā, kas dzīvniekiem nodrošināja mazāk par vienu desmito daļu doripenēma darbības ilguma dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.3 apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pagatavotu šķīdumu uzglabāšana: pēc izšķīdināšanas sterilā ūdenī injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām un pirms pārvešanas uz infūziju maisu un atšķaidīšanas, Doribax suspensiju flakonā var glabāt līdz 1 stundai temperatūrā, kas zemāka par 30°C.

Pēc atšķaidīšanas infūziju maisā Doribax šķīdums infūzijām jāuzglabā istabas temperatūrā vai ledusskapī un jāizlieto laikā, kāds norādīts tālāk redzamajā tabulā.

Laiks, kādā jāveic izšķīdināšana, atšķaidīšana un infūzija (Doribax šķīdumam infūzijām)

Šķīdums infūzijām	Šķīdumu uzglabā istabas temperatūrā	Šķīdumu uzglabā ledusskapī (2°C - 8°C)
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	12 stundas	72 stundas*
⁺ Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām	4 stundas	24 stundas*

* Pēc izņemšanas no ledusskapja infūzija jāpabeidz laikā, kādā tiek saglabāta stabilitāte istabas temperatūrā, pie nosacījuma, ka uzglabāšanas laiks ledusskapī, laiks līdz novietošanai istabas temperatūrā un infūzijas laiks kopā nepārsniedz laiku, cik ilgi tiek saglabāta stabilitāte ledusskapī.

⁺ Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot infūzijā, kas ilgāka par 1 stundu.

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta laikiem un šķīdumiem, kas norādīti iepriekš tabulā.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana/šķīdināšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla 20 ml flakoni.

Zāles pieejamas kārbīnās pa 10 flakoniem.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Pirms infūzijas Doribax izšķīdina un pēc tam atšķaida.

Šķīduma infūzijām 500 mg devas pagatavošana, izmantojot 500 mg flakonu

1. 500 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.
3. Ar šļirci un adatu ievelciet suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai. Lai ievadītu 500 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss šķīdums.

Šķīduma infūzijām 250 mg devas pagatavošana, izmantojot 500 mg flakonu

1. 500 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.

3. Ar šļirci un adatu ievelciet suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai.
4. Izņemiet no infūziju maisa 55 ml šī šķīduma un izlejiet to. Lai ievadītu 250 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss atlikušais šķīdums.

Doribax šķīdums infūzijām var būt no dzidra bezkrāsas šķīduma līdz dzidram gaiši dzeltenam šķīdumam. Krāsas variācijas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbīgumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25. jūlijs 2008.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RVP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Nav piemērojami.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Nav piemērojamas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doribax 250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
doripenemum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 250 mg doripenēma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doribax 250 mg pulveris infūzijai
doripenemum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 250 mg doripenēma (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

250 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doribax 500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
doripenemum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg doripenēma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doribax 500 mg pulveris infūzijai
doripenemum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 500 mg doripenēma (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

500 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/467/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Doribax 250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai doripenemum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Doribax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Doribax lietošanas
3. Kā lietot Doribax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Doribax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Doribax un kādam nolūkam tās lieto

Doribax satur aktīvo vielu doripenēmu. Šīs zāles ir antibiotika, kas iedarbojas, nogalinot dažāda veida baktērijas (mikrobus), kas izraisa infekcijas dažādās organisma daļās.

Doribax lieto pieaugušajiem šādu infekciju ārstēšanai:

- pneimonija (nopietna infekcija krūškurvī vai plaušās), ar ko var saslimt slimnīcā vai līdzīgos apstākļos. Šajā kategorijā ietilpst arī pneimonija, ar ko var saslimt, ja Jūs lietojat īpašu ierīci, kas palīdz Jums elpot;
- komplikētas infekcijas vēdera rajonā (vēdera dobuma infekcijas);
- komplikētas urīnceļu infekcijas, tostarp nieru infekcijas un gadījumi, kad infekcija izplatījusies asinsritē.

2. Kas jāzina pirms Doribax lietošanas

Nelietojiet Doribax šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret doripenēmu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām antibiotikām, piemēram, pret penicilīniem, cefalosporīniem vai karbapenēmiem (ko lieto dažādu infekciju ārstēšanai), jo tādā gadījumā Jums varētu būt arī alerģija pret Doribax.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Doribax lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Doribax lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāsamazina Doribax deva;
- caureja. Ja Jums ir caureja ar asinīm pirms ārstēšanas ar Doribax, ārstēšanas laikā vai pēc tās, ir svarīgi, lai par to tiktu informēts Jūsu ārsts. Tas ir tādēļ, ka Jums varētu būt stāvoklis, ko dēvē par kolītu (zarnu iekaisums). **Nelietojiet nevienas zāles, lai ārstētu caureju, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu;**
- centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram, insults vai krampji anamnēzē. Doribax un antibiotisko līdzekļu, kam raksturīga līdzīga iedarbība, lietošanas laikā ir aprakstīti krampji.

Lai gan antibiotikas, tostarp Doribax, iznīcina noteiktas baktērijas, citas baktērijas un sēnītes var turpināt augt un pārmērīgi savairoties. To sauc par skaita pārmērīgu palielināšanos. Jūsu ārsts kontrolēs, vai Jums pārmērīgi nepalielinās mikroorganismu skaits, un vajadzības gadījumā veiks atbilstīgu ārstēšanu.

Doribax nedrīkst inhalēt, jo tas var izraisīt plaušu iekaisumu (pneimonītu).

Bērni un pusaudži

Doribax nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo nav pietiekamu datu, lai būtu pārliecība, ka Doribax var droši lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Doribax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm. Pastāstiet ārstam, ja lietojat tādas zāles kā:

- **valproiskābi vai nātrija valproātu** (lieto epilepsijas, bipolāru traucējumu, migrēnas vai šizofrēnijas ārstēšanai);
- **probenecīdu** (lieto podagras vai augsta urīnskābes līmeņa asinīs ārstēšanai).

Jūsu ārsts nolems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax kombinācijā ar šīm citām zālēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms Doribax lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:

- Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax;
- Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Neliels daudzums šo zāļu var nonākt mātes pienā, un tas var ietekmēt bērnu. Tādēļ Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax zīdīšanas periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Doribax nav raksturīga ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Doribax

Cik daudz Doribax lieto

- Lēmumu par to, cik daudz Doribax Jums nepieciešams un cik ilgu laiku tas jālieto, pieņems Jūsu ārsts.

Pieaugušie (tostarp cilvēki pēc 65 gadu vecuma)

- Parastā deva ir 500 mg reizi astoņās stundās. Katru devu ievada vienas vai četru stundu laikā.
- Ārstēšanas kursa ilgums parasti ir 5-14 dienas.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var samazināt Doribax devu līdz 250 mg un ievadīt to 1 vai 4 stundas ilgi katras 8 vai 12 stundas.

Kā lietot Doribax

- Doribax sagatavos un intravenozas infūzijas veidā vienas vai četru stundu laikā ievadīs ārsts vai medmāsa vienā no vēnām (to dažkārt dēvē par „piliēninfūziju”).

Ja Jums ievadīts pārāk daudz Doribax

Iespējams pārdozēšanas simptoms ir izsitumi. Ja uztraucaties, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk liels daudzums Doribax, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja izlaista Doribax deva

Ja uztraucaties, ka Jums varētu būt izlaista Doribax deva, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Ir svarīgi, lai Jūs saņemtu ārstēšanu ar Doribax tik ilgi, cik Jūsu ārsts to uzskata par nepieciešamu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam, jo var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- pēkšņa lūpu, sejas, rīkles vai mēles tūska, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi. Tās var būt smagas, iespējams, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilakses) pazīmes;
- nopietnas ādas reakcijas ar plašiem izsitumiem, ādas lobīšanos un pūslīšu veidošanos mutē, acīs un uz dzimumorgāniem (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms);
- asiņaina caureja pirms ārstēšanas ar Doribax, tās laikā vai pēc ārstēšanas (*Clostridium difficile* izraisīts kolīts).

Pārējās blakusparādības

Ļoti bieža blakusparādība (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Izsitumi, nieze vai nātrene
- Caureja.
- Slikta pašsajūta (slikta dūša)
- Vēnu sienīgas iekaisums (flebīts) vietā, caur kuru zāles injekcijas (intravenozas infūzijas jeb “pilināšanas”) veidā tiek ievadītas vēnā
- Sēnīšu infekcijas (piena sēnīte) mutes dobumā vai makstī
- Dažu aknu enzīmu paaugstināta koncentrācija asinīs.

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas Jums var palielināt asinsizplūdumu vai asiņošanas risku
- Balto asins šūnu skaita samazināšanās asinīs, kas Jums var palielināt infekciju rašanās risku
- Krampji.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Doribax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona. Pirmie divi cipari apzīmē mēnesi. Nākamie četri cipari apzīmē gadu. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Doribax satur

- Aktīvā viela ir doripenēms. Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 250 mg doripenēma.

Doribax ārējais izskats un iepakojums

Doribax ir balts līdz iedzelteni bālgans kristālisks pulveris stikla flakonā. Doribax ir pieejams iepakojumos pa 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Тел.: +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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Pirms infūzijas Doribax izšķīdina un pēc tam atšķaida.

250 mg devas infūziju šķīduma pagatavošana, lietojot 250 mg flakonu

1. 250 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.
3. Ar šļirci un adatu ievieliet suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 50 ml vai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai. Lai ievadītu 250 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss šķīdums.

Doribax šķīdums infūzijām var būt no dzidra bezkrāsas šķīduma līdz dzidram, gaiši dzeltenam šķīdumam. Krāsas variācijas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbīgumu.

Pagatavota šķīduma uzglabāšana

Pēc izšķīdināšanas sterilā ūdenī injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām un pirms pārņemšanas uz infūziju maisu un atšķaidīšanas, Doribax suspensiju flakonā var glabāt līdz 1 stundai temperatūrā, kas zemāka par 30°C.

Pēc atšķaidīšanas infūziju maisā Doribax šķīdums infūzijām jāuzglabā istabas temperatūrā vai ledusskapī un jāizlieto laikā, kāds norādīts tabulā:

Laiks, kādā jāveic izšķīdināšana, atšķaidīšana un infūzija Doribax šķīdumam infūzijām

Šķīdums infūzijām	Šķīdumu uzglabā istabas temperatūrā	Šķīdumu uzglabā ledusskapī (2°C - 8°C)
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	12 stundas	72 stundas*
⁺ Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām	4 stundas	24 stundas*

* Pēc izņemšanas no ledusskapja infūzija jāpabeidz laikā, kādā tiek saglabāta stabilitāte istabas temperatūrā, pie nosacījuma, ka uzglabāšanas laiks ledusskapī, laiks līdz novietošanai istabas temperatūrā un infūzijas laiks kopā nepārsniedz laiku, cik ilgi tiek saglabāta stabilitāte ledusskapī.

⁺ Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot infūzijā, kas ilgāka par 1 stundu.

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta laikam un šķīdumiem, kas norādīti iepriekš tabulā.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana/šķīdināšana nav tikusi veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Doribax 500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai doripenemum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Doribax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Doribax lietošanas
3. Kā lietot Doribax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Doribax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Doribax un kādam nolūkam tās lieto

Doribax satur aktīvo vielu doripenēmu. Šīs zāles ir antibiotika, kas iedarbojas, nogalinot dažāda veida baktērijas (mikrobus), kas izraisa infekcijas dažādās organisma daļās.

Doribax lieto pieaugušajiem šādu infekciju ārstēšanai:

- pneimonija (nopietna infekcija krūškurvī vai plaušās), ar ko var saslimt slimnīcā vai līdzīgos apstākļos. Šajā kategorijā ietilpst arī pneimonija, ar ko var saslimt, ja Jūs lietojat īpašu ierīci, kas palīdz Jums elpot;
- komplikētas infekcijas vēdera rajonā (vēdera dobuma infekcijas);
- komplikētas urīnceļu infekcijas, tostarp nieru infekcijas un gadījumi, kad infekcija izplatījusies asinsritē.

2. Kas jāzina pirms Doribax lietošanas

Nelietojiet Doribax šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret doripenēmu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām antibiotikām, piemēram, pret penicilīniem, cefalosporīniem vai karbapenēmiem (ko lieto dažādu infekciju ārstēšanai), jo tādā gadījumā Jums varētu būt arī alerģija pret Doribax.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Doribax lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Doribax lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāsamazina Doribax deva;
- caureja. Ja Jums ir caureja ar asinīm pirms ārstēšanas ar Doribax, ārstēšanas laikā vai pēc tās, ir svarīgi, lai par to tiktu informēts Jūsu ārsts. Tas ir tādēļ, ka Jums varētu būt stāvoklis, ko dēvē par kolītu (zarnu iekaisums). **Nelietojiet nevienas zāles, lai ārstētu caureju, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu;**
- centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram, insults vai krampji anamnēzē. Doribax un antibiotisko līdzekļu, kam raksturīga līdzīga iedarbība, lietošanas laikā ir aprakstīti krampji.

Lai gan antibiotikas, tostarp Doribax, iznīcina noteiktas baktērijas, citas baktērijas un sēnītes var turpināt augt un pārmērīgi savairoties. To sauc par skaita pārmērīgu palielināšanos. Jūsu ārsts kontrolēs, vai Jums pārmērīgi nepalielinās mikroorganismu skaits, un vajadzības gadījumā veiks atbilstīgu ārstēšanu.

Doribax nedrīkst inhalēt, jo tas var izraisīt plaušu iekaisumu (pneimonītu).

Bērni un pusaudži

Doribax nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo nav pietiekamu datu, lai būtu pārliecība, ka Doribax var droši lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Doribax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm. Pastāstiet ārstam, ja lietojat tādas zāles kā:

- **valproiskābi vai nātrija valproātu** (lieto epilepsijas, bipolāru traucējumu, migrēnas vai šizofrēnijas ārstēšanai);
- **probenecīdu** (lieto podagras vai augsta urīnskābes līmeņa asinīs ārstēšanai).

Jūsu ārsts nolems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax kombinācijā ar šīm citām zālēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms Doribax lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:

- Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax;
- Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Neliels daudzums šo zāļu var nonākt mātes pienā, un tas var ietekmēt bērnu. Tādēļ Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Doribax zīdīšanas periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Doribax nav raksturīga ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Doribax

Cik daudz Doribax lieto

- Lēmumu par to, cik daudz Doribax Jums nepieciešams un cik ilgu laiku tas jālieto, pieņems Jūsu ārsts.

Pieaugušie (tostarp cilvēki pēc 65 gadu vecuma)

- Parastā deva ir 500 mg reizi astoņās stundās. Katru devu ievada vienas vai četru stundu laikā.
- Ārstēšanas kursa ilgums parasti ir 5-14 dienas.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var samazināt Doribax devu līdz 250 mg un ievadīt to 1 vai 4 stundas ilgi katras 8 vai 12 stundas.

Kā lietot Doribax

- Doribax sagatavos un intravenozas infūzijas veidā vienas vai četru stundu laikā ievadīs ārsts vai medmāsa vienā no vēnām (to dažkārt dēvē par „piliēninfūziju”).

Ja Jums ievadīts pārāk daudz Doribax

Iespējams pārdozēšanas simptoms ir izsitumi. Ja uztraucaties, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk liels daudzums Doribax, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja izlaista Doribax deva

Ja uztraucaties, ka Jums varētu būt izlaista Doribax deva, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Ir svarīgi, lai Jūs saņemtu ārstēšanu ar Doribax tik ilgi, cik Jūsu ārsts to uzskata par nepieciešamu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam, jo var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- pēkšņa lūpu, sejas, rīkles vai mēles tūska, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi. Tās var būt smagas, iespējams, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilakses) pazīmes;
- nopietnas ādas reakcijas ar plašiem izsitumiem, ādas lobīšanos un pūslīšu veidošanos mutē, acīs un uz dzimumorgāniem (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms);
- asiņaina caureja pirms ārstēšanas ar Doribax, tās laikā vai pēc ārstēšanas (*Clostridium difficile* izraisīts kolīts).

Pārējās blakusparādības

Ļoti bieža blakusparādība (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Izsitumi, nieze vai nātrene
- Caureja.
- Slikta pašsajūta (slikta dūša)
- Vēnu sienīgas iekaisums (flebīts) vietā, caur kuru zāles injekcijas (intravenozas infūzijas jeb “pilināšanas”) veidā tiek ievadītas vēnā
- Sēnīšu infekcijas (piena sēnīte) mutes dobumā vai makstī
- Dažu aknu enzīmu paaugstināta koncentrācija asinīs.

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas Jums var palielināt asinsizplūdumu vai asiņošanas risku
- Balto asins šūnu skaita samazināšanās asinīs, kas Jums var palielināt infekciju rašanās risku
- Krampji.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Doribax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona. Pirmie divi cipari apzīmē mēnesi. Nākamie četri cipari apzīmē gadu. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Doribax satur

- Aktīvā viela ir doripenēms. Katrs flakons satur doripenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg doripenēma.

Doribax ārējais izskats un iepakojums

Doribax ir balts līdz iedzelteni bālgans kristālisks pulveris stikla flakonā. Doribax ir pieejams iepakojumos pa 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Тел.: +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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Pirms infūzijas Doribax izšķīdina un pēc tam atšķaida.

Šķīduma infūzijām 500 mg devas pagatavošana, izmantojot 500 mg flakonu

1. 500 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.
3. Ar šļirci un adatu ievelciet suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai. Lai ievadītu 500 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss šķīdums.

Šķīduma infūzijām 250 mg devas pagatavošana, izmantojot 500 mg flakonu

1. 500 mg flakona saturam pievienojiet 10 ml sterila ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un sakratiet flakonu, lai iegūtu suspensiju.
2. Vizuāli pārbaudiet suspensiju, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu. Piezīme: suspensija nav paredzēta tiešai infūzijai.
3. Ar šļirci un adatu ievelciet suspensiju un pievienojiet to infūziju maisam ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma injekcijām, un samaisiet līdz pilnīgai izšķīšanai.
4. Izņemiet no infūziju maisa 55 ml šī šķīduma un izlejiet to. Lai ievadītu 250 mg doripenēma, infūzijas veidā jāievada viss atlikušais šķīdums.

Doribax šķīdums infūzijām var būt no dzidra bezkrāsas šķīduma līdz dzidram, gaiši dzeltenam šķīdumam. Krāsas variācijas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbīgumu.

Pagatavota šķīduma uzglabāšana

Pēc izšķīdināšanas sterilā ūdenī injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām un pirms pārvešanas uz infūziju maisu un atšķaidīšanas, Doribax suspensiju flakonā var glabāt līdz 1 stundai temperatūrā, kas zemāka par 30°C.

Pēc atšķaidīšanas infūziju maisā Doribax šķīdums infūzijām jāuzglabā istabas temperatūrā vai ledusskapī un jāizlieto laikā, kāds norādīts tabulā:

Laiks, kādā jāveic izšķīdināšana, atšķaidīšana un infūzija Doribax šķīdumam infūzijām

Šķīdums infūzijām	Šķīdumu uzglabā istabas temperatūrā	Šķīdumu uzglabā ledusskapī (2°C - 8°C)
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	12 stundas	72 stundas*
[†] Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām	4 stundas	24 stundas*

* Pēc izņemšanas no ledusskapja infūzija jāpabeidz laikā, kādā tiek saglabāta stabilitāte istabas temperatūrā, pie nosacījuma, ka uzglabāšanas laiks ledusskapī, laiks līdz novietošanai istabas temperatūrā un infūzijas laiks kopā nepārsniedz laiku, cik ilgi tiek saglabāta stabilitāte ledusskapī.

[†] Glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot infūzijā, kas ilgāka par 1 stundu.

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta laikam un šķīdumiem, kas norādīti iepriekš tabulā.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana/šķīdināšana nav tikusi veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.