

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Doribax 250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 250 mg doripenem.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal infużjoni)

Trab kristallin abjad sa abjad jagħti ftit fl-isfar

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Doribax huwa indikat għall-kura tal-infezzjonijiet li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):

- Pulmonite li tittiehed minn ġo sptar (inkluż pulmonite assoċjata ma' ventilatur)
- Infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati
- Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina

Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata u l-ġhoti skont l-infezzjoni huma murija fit-tabella hawn taħt:

| Infezzjoni                                                                      | Doża            | Frekwenza     | Fin tal-infużjoni     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------------|
| Pulmonite li tittiehed minn ġo sptar, inkluż pulmonite assoċjata ma' ventilatur | 500 mg jew 1 g* | kull 8 sigħat | Siegha jew 4 sigħat** |
| Infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati                                      | 500 mg          | kull 8 sigħat | siegha                |
| Infezzjonijiet UTI ikkumplikati, inkluż pajelonefrite                           | 500 mg          | kull 8 sigħat | siegha                |

\* 1 g kull 8 sigħat bħala infużjoni ta' 4 sigħat jista' jiġi kunsidrat f'pazjenti li għandhom tneħħija tal-kreatinina iktar b'saħħiha (speċjalment daww li għandhom tneħħija tal-kreatinina (CrCl) >150 ml/min) u/jew f'infezzjonijiet b'patogeni li huma gram-negattivi u li ma jiffermentawx (bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp.). Dan id-dożaġġ huwa bbażat fuq dejta ta' PK/PD (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

\*\* Ibbażat l-aktar fuq konsiderazzjonijiet PK/PD, infużjoni li tiegħu 4 sigħat tista' tkun aktar xierqa għal infezzjoni b'patogeni anqas suxxettibbli (ara sezzjoni 5.1). Il-kors ta' dożaġġ għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'infezzjonijiet partikolarment severi.

#### It-tul tal-kura

It-tul ta' kura b'terapija ta' doripenem ivarja bejn 5-14-il gurnata u għandu jkun iggwidat mis-severità, mis-sit tal-infezzjoni, mill-patogenu li jkun qed jikkawża l-infezzjoni u mir-rispons kliniku tal-pazjent. It-tul ta' kura għal pazjenti bi pnawmonja nosokomjali, inkluż pnawmonja assoċjata mal-ventilatur is-soltu huwa ta' bejn 10 t'ijiem u 14-il gurnata u ta' spiss jinsab fil-firxa ta' fuq għal pazjenti infettati b'patogeni li ma jiffermentawx u gram-negattivi (bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp.) (ara sezzjoni 5.1).

Doripenem inghata għal perjodu sa 14-il ġurnata fi studji kliniċi u s-sigurtà ta' żmien itwal ta' kura ma ġiex stabbilit. Wara li tinbeda kura b'doripenem fil-vina, bidla għal kura xierqa mill-halq biex jitkompla l-kors ta' kura huwa possibbli ladarba jkun stabbilit titjib kliniku.

#### *Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)*

L-ebda aġġustament għad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani, hlief f'kazijiet ta' indeboliment tal-kliwi minn moderat sa sever (ara Indeboliment tal-kliwi hawn isfel u sezzjoni 5.2)

#### *Indeboliment tal-kliwi*

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (i.e. tneħħija tal-kreatinina (CrCl) hija > 50 sa ≤ 80 ml/min), l-ebda aġġustament tad-doża mhuwa meħtieġ.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl ≥ 30 sa ≤ 50 ml/min), id-doża ta' doripenem għandha tkun ta' 250 mg kull 8 sigħat (ara sezzjoni 6.6). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CrCl <30 ml/min), id-doża ta' doripenem għandha tkun ta' 250 mg kull 12-il siegħa (ara sezzjoni 6.6). F'pazjenti li ngħataw riċetta għal 1 g kull 8 sigħat bħala infużjoni fuq tul ta' 4 sigħat, id-doża għandha tiġi aġġustata b'mod simili (indeboliment moderat tal-kliwi: 500 mg kull 8 sigħat; indeboliment sever tal-kliwi: 500 mg kull 12-il siegħa).

Minhabba dejta klinika limitata u zieda mistennija fl-esponiment għal doripenem u l-metabolit tiegħu (doripenem-M-1), Doribax għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Doża f'pazjenti fuq id-dijalisi*

Rakkomandazzjonijiet dwar id-doži u l-ghotja ta' Doribax għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwu qed jintwerew fit-tabella li ġejja:

| Proċedura CRRT | Rata ta' filtrazzjoni fil-Glomeruli | Doża   | Frekwenza         | Hin tal-infużjoni <sup>a,b</sup> | Kisba immirata (MIC) |
|----------------|-------------------------------------|--------|-------------------|----------------------------------|----------------------|
| CVVH           | ≤ 30 ml/min                         | 250 mg | Kull 12-il siegħa | 4 sigħat                         | ≤ 1 mg/l             |
| CVVHDF         | < 5 ml/min                          | 250 mg | Kull 12-il siegħa | 4 sigħat                         | ≤ 1 mg/l             |
| CVVHDF         | 5-30 ml/min                         | 500 mg | Kull 12-il siegħa | 4 sigħat                         | ≤ 1 mg/l             |

CRRT: terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa; CVVH: emofiltrazzjoni kontinwa venovenuża; CVVHDF: emo-dijafiltrazzjoni kontinwa venovenuża; MIC: konċentrazzjoni inibitorja minima

<sup>a</sup> Għall-pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta fuq CRRT, infużjoni fuq perijodu ta' 4 sigħat hi meħtieġa, meta wiehed iqies iż-żidied li jista' jkun hemm fit-tneħħija ta' carbapenems mhux permezz tal-kliwi f'pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta.

<sup>b</sup> Pazjenti b'indeboliment renali kroniku fuq CRRT jistgħu jiġu ikkurati fuq perijodu ta' infużjoni ta' 1 jew 4 sigħat. Ibbażat primarjament fuq konsiderazzjonijiet ta' PK/PD, perijodu ta' infużjoni ta' 4 sigħat jista' jkun aktar xieraq sabiex il-perċentwali tal-hin waqt l-intervall bejn id-doži li l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' doripenem taqbeż il-konċentrazzjoni inibitorja minima (%T > MIC) jiġi il-massimu (ara sezzjoni 5.1).

Rakkomandazzjonijiet tad-doži għall-patoġeni b'MIC > 1 mg/l ma ġewx stabbiliti għat-terapija ta' rimpjazzament renali kontinwu minhabba li jista' jkun hemm akkumulu tal-metabolu doripenem-M-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Monitoraġġ mil-qrib għas-sigurtà huwa konsiljat għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, minhabba dejta limitata u zieda mistennija fl-esponiment għall-metabolit doripenem-M-1 (ara sezzjoni 4.4).

L-informazzjoni li hemm mhijiex suffiċjenti sabiex isiru rakkomandazzjonijiet dwar tibdil fid-doża għall-pazjenti fuq forom oħra ta' dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament tad-doża mhuwa meħtieġ.

#### *Pazjenti pedjatriċi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Doribax fit-tfal li m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Doribax għandu jiġi rikostitwit imbagħad iddilwit aktar (ara sezzjoni 6.6) qabel ma jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 1 jew 4 sigħat.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza antibatterjali carbapenem oħra

Sensittività eċċessiva severa (eż. reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa fil-ġilda) għal kull tip ieħor ta' sustanza antibatterjali beta-lactam (eż. penicillins jew cephalosporins).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Generali

L-għażla ta' doripenem biex jiġi kkurat pazjent individwali għandha tiegħu inkonsiderazzjoni l-użu xieraq ta' medicina antibatterika carbapenem abbażi ta' fatturi bħal severità tal-infezzjoni, il-prevalenza ta' reżistenza għall-medicini antibatterici adattati oħra u r-riskju fl-għażla għal batterja reżistenti għal carbapenem.

Kawtela fl-għażla ta' medicina antibijotika u d-doża għandha tittiehed meta jiġu trattati pazjenti bi pnemonja assoċjata ma' l-użu ta' ventilatur fi stadju tardiv (> 5 ijiem fl-isptar) u f'każijiet ta' pnemonja nosokomjali oħra fejn l-patogeni b'suxxettibilità mnaqqa huma suspettati jew ikkonfermati, bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

L-użu fl-istess waqt ta' aminoglycoside jista' jiġi indikat meta infezzjonijiet bi *Pseudomonas aeruginosa* huma suspettati jew ippruvati li huma involuti fl-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.1).

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (anafilattiċi) serji u xi kultant fatali ġraw f'pazjenti li kienu qed jirċievu antibijotiċi beta-lactam. Qabel ma tinbeda kura b'Doribax, għandu jsir studju bir-reqqa dwar storja medika fil-passat ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal sustanzi attivi oħra f'din il-klassi jew għal antibijotiċi beta-lactam. Doribax għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja medika bħal din. Kieku kellha ssehh reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal doripenem, dan għandu jitwaqqaf minnufih u għandhom jittiehdu l-miżuri xierqa. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji u akuti (anafilattiċi) jehtieġu kura ta' emergenza immedjata.

#### Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati waqt kura b'carbapenems, li jinkludi doripenem (ara sezzjoni 4.8). L-aċċessjonijiet fi provi kliniċi b'doripenem sehhew b'mod l-aktar komuni f'dawk b'disturbi eżistenti minn qabel fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) (eż. puplesija jew bi storja ta' aċċessjonijiet), funzjoni tal-kliewi kompromessa u f'dozi oghla minn 500 mg.

#### Kolite psewdomembranuża

Kolite psewdomembranuża minhabba *Clostridium difficile* kienet irrappurtata b'Doribax u s-severità tagħha tista' tkun minn hafifa sa wahda ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, huwa importanti li tkun ikkunsidrata din id-dijanjozi f'pazjenti li jkollhom dijarea waqt jew wara l-ġhota ta' Doribax (ara sezzjoni 4.8).

#### Żvilupp żejjed ta' batterji mhux suxxettibbli

L-ġhota ta' doripenem, bħal antibijotiċi oħra, ġie assoċjat mal-bidu u għażla ta' razex b'suxxettibilità mnaqqa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt il-kura. Jekk issehh superinfezzjoni, għandhom jittiehdu miżuri xierqa. L-użu fit-tul ta' Doribax għandu jiġi evitat.

#### Interazzjoni ta' mediċini b'valproic acid

L-użu flimkien ta' doripenem u valproic acid/sodium valproate mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Pnewmonite bit-tehid man-nifs

Meta Doribax intuża b'mod investigattiv permezz ta' tehid man-nifs, sehhet pulmonite. Ghalhekk, doripenem m'għandux jingħata permezz ta' din ir-rotta.

#### Terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi kontinwa

L-esponiment għall-metabolit deropenem-M-1 f'pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa tista' tiżdied għal-livelli fejn bħalissa għad m'hemmx dejta ta' sigurtà disponibbli. Il-metabolit m'għandux l-attività farmakoloġika immirata iżda effetti farmakoloġiċi oħrajn mhumhiex magħruffin. Ghalhekk, huwa konsiljat li jkun hemm monitoraġġ mil-qrib tas-sigurtà. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

#### Deskrizzjoni tal-popolazzjoni tal-pazjenti kkurati fi studji kliniċi

F'żewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn ġo sptar (N=979), 60% tal-pazjenti li seta' jkollhom evalwazzjoni klinika, ikkurati b'Doribax, kellhom pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP). Minn dawn, 50% kellhom VAP li sehhet tard (definita bħala dik li tigi wara hamest ijiem fuq apparat ta' ventilazzjoni mekkanika), 54% kellhom punteġġ APACHE (Evalwazzjoni ta' Fizjoloġija Akuta U Sakhha Kronika) II ta' >15 u 32% rċiew aminoglycosides fl-istess hin (76% għal-aktar minn 3 ijiem).

F'żewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati (N=962) l-aktar sit anatomiku komuni ta' infezzjoni f'pazjenti kkurati b'Doribax li seta' jkollhom evalwazzjoni mikrobijoloġika kien l-appendiċi (62%). Minn dawn, 51% kellhom peritonite ġeneralizzata fil-linja bażi. Sorsi oħra ta' infezzjoni kienu jinkludu titqib fil-kolon (20%), koleċistite kkumplikata (5%) u infezzjonijiet f'siti oħra (14%). Hdx fil-mija kellhom punteġġ APACHE II ta' >10, 9.5% kellhom infezzjonijiet wara operazzjoni, 27% kellhom axxess intraaddominali wiehed jew aktar u 4% fl-istess hin kellhom batteremija fil-linja bażi.

F'żewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'infezzjonijiet kkumplikati fl-apparat tal-awrina (N=1,179), 52% ta' pazjenti kkurati b'Doribax li seta' jkollhom evalwazzjoni mikrobijoloġika kellhom infezzjonijiet ikkumplikati fil-parti t'isfel tal-apparat tal-awrina u 48% kellhom pajelonefrite li minnhom 16% kienu ikkumplikati. B'kollox 54% tal-pazjenti kellhom kumplikazzjoni persistenti, 9% fl-istess hin kellhom batteremija u 23% kienu infettati b'patoġenu tal-awrina rezistenti għal levofloxacin fil-linja bażi.

L-esperjenza f'pazjenti li huma immunokompromessi b'mod sever, li jkunu qed jirċievu kura immunosoppressiva, u pazjenti b'newtropenija severa hija limitata minhabba li din il-popolazzjoni giet eskluża mill-provi ta' fażi III.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Doripenem jgħaddi minn ftit jew l-ebda metabolizmu medjat miċ-Ċitokroma P450 (CYP450). Fuq bażi ta' studji *in vitro* mhuwiex mistenni li doripenem jimpedixxi jew jinduċi l-attività ta' CYP450. Ghalhekk, mhuma mistennija l-ebda interazzjonijiet ma' mediċini relatati ma' CYP450 (ara sezzjoni 5.2).

Intwera li l-għoti flimkien ta' doripenem u valproic acid inaqqas b'mod sinifikanti l-livelli ta' valproic acid fis-serum taht il-medda terapewtika. Il-livelli iktar baxxi ta' valproic acid jistgħu jwasslu għall-kontroll inadegwat ta' aċċessjonijiet. Fi studju dwar interazzjonijiet, il-konċentrazzjonijiet ta' valproic acid fis-serum tnaqqsu b'mod notevoli (I-AUC tnaqqas b'63%) wara li doripenem u valproic acid ingħataw flimkien. L-interazzjoni bdiet malajr. Peress illi l-pazjenti ngħataw erba' dozi biss ta' doripenem, tnaqqis addizzjonali fil-livelli ta' valproic acid meta jingħataw flimkien għal żmien itwal ma jistax jiġi eskluż. Każijiet ta' tnaqqis fil-livelli ta' valproic acid ġew irrappurtati wkoll b'għoti

flimkien ma' sustanzi carbapenem ohrajn, li wasslu għal tnaqqis ta' bejn 60-100% fil-livelli ta' valproic acid f'jumejn, bejn wiehed u iehor. Għalhekk, terapiji anti-batterici alternattivi jew terapiji antiepilettici supplimentari għandhom jiġu kkunsidrati.

Probenecid jikkompeti ma' doripenem għat-tnixxija tubulari tal-kliewi u jnaqqas it-tneħħija ta' doripenem mill-kliewi. Fi studju ta' interazzjoni, il-medja AUC ta' doripenem żdiedet b'75% wara għoti flimkien ma' probenecid. Għalhekk, l-għoti ta' probenecid flimkien ma' Doribax mhuwiex rakkommandat. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra li jitneħħew permezz ta' tnixxija tubulari tal-kliewi ma tistax tiġi eskluża.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Għal doripenem, huwa disponibbli tagħrif kliniku limitat dwar tqaliet esposti. Studji f'annimali mhux biżżeġġed fejn tikkonċerna it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/l-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għan-nies mhux magħruf. Doribax m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk doripenem jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studju fil-firien wera li doripenem u l-metabolit tiegħu jiġu ttrasferiti fil-halib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Doribax, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

##### Fertilità

Mhemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effetti potenzjali ta' kura b'doripenem fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Injezzjoni fil-vina ta' doripenem ma kelliex effetti avversi fuq il-fertilità generali ta' firien rġiel u nisa trattati jew fuq żvilupp ta' wara t-twelid u prestazzjoni riproduttiva tal-wild f'dożi għoljin daqs 1 g/kg/jum (abbażi tal-AUC, tal-anqas uguali għall-espożizzjoni għall-bniedem fid-doża ta' 500 mg li tinghata kull 8 sigħat).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' Doribax fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fuq bażi tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati, mhuwiex antiċipat li Doribax jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi 3,142 pazjenti adulti (li minnhom 1,817 irċievew Doribax) li kienu evalwati għas-sigurtà fi provi kliniċi ta' fażi II u fażi III, reazzjonijiet avversi minhabba Doribax 500 mg kull 8 sigħat sehhew b'rata ta' 32%. Doribax twaqqaf minhabba f'reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'0.1% tat-total tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi tal-mediċina li wasslu biex ma titkompliex il-kura b'Doribax kienu tqalligh (0.1%), dijarea (0.1%), ħakk (0.1%), infezzjoni bil-moffa fil-vulva (0.1%), zieda fl-enzimi tal-fwied (0.2%) u raxx (0.2%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu wġigh ta' ras (10%), dijarea (9%) u tqalligh (8%).

Il-profil tas-sigurtà f'madwar 500 pazjent li rċievew Doribax 1 g darba kull 8 sigħat bħala infużjoni ta' 4 sigħat fi provi kliniċi ta' fażi I, II u III, kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal pazjenti li rċievew 500 mg kull 8 sigħat.

##### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew identifikati waqt provi kliniċi u waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Doribax huma elenkati hawn taht skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma

definiti kif ġej: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà dejjem tonqos tagħhom.

|                                                                                                                             |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati waqt provi klinici u waqt esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug b'Doribax |                                                                                                                         |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                                                                                          | Komuni: kandidjaži orali, infezzjoni bil-moffa fil-vulva                                                                |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika                                                                                  | Mhux komuni: tromboċitopenija, newtrogenija                                                                             |
| Disturbi fis-sistema immuni                                                                                                 | Mhux komuni: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)<br>Mhux magħruf: anafilassi (ara sezzjoni 4.4) |
| Disturbi fis-sistema nervuza                                                                                                | Komuni hafna: uġiġħ ta' ras<br>Mhux komuni: aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.4)                                           |
| Disturbi vaskulari                                                                                                          | Komuni: flebite                                                                                                         |
| Disturbi gastro-intestinali                                                                                                 | Komuni: <i>qgalligh</i> , <i>dijarea</i><br>Mhux komuni: <i>Kolite C. difficile</i> (ara sezzjoni 4.4)                  |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                                                                                            | Komuni: zieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                       |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda                                                                          | Komuni: ħakk, raxx<br>Mhux magħruf: nekrolisi epidermali tossika, sindromu ta' Stevens-Johnson                          |

#### 4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudju ta' Fazi I f'persuni b'saħħithom li kienu qegħdin jirċievu doripenem 2 g mogħti b'infużjoni tul siegħa waħda kull 8 sigħat għal 10 sa 14-il ġurnata, l-inċidenza ta' raxx kienet komuni hafna (5 minn 8 persuni). Ir-raxx sparixxa fi żmien 10 ijiem wara li twaqqaf l-ġħoti ta' doripenem.

F'każ ta' doża eċċessiva, Doribax għandu jitwaqqaf u kura ġenerali ta' support għandha tingħata sakemm isseħħ eliminazzjoni mill-kliwi. Doribax jista' jitneħħ permezz ta' terapija ta' rimpjazzament kontinwu jew dijalisi tad-demem (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, l-ebda informazzjoni mhi disponibbli dwar l-użu ta' kwalunkwe waħda minn dawn it-terapiji biex tikkura doża eċċessiva.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, carbapenems, Kodiċi ATC: J01DH04

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Doripenem huwa sustanza anti-batterika carbapenem sintetika.

Doripenem jagħmel użu mill-attività batteriċidjali tiegħu billi jimpedixxi l-bijosintesi tal-ħajt taċ-ċellula tal-batterju. Doripenem jiddizattiva proteini multipli essenzjali li jintrabtu mal-penicillin (PBPs) li jirriżulta fl-impediment tas-sintesi tal-ħajt taċ-ċellula u sussegwentement il-mewt taċ-ċellula.

*In vitro* doripenem wera ftit potenzjal li jantagonizza jew jiġi antagonizzat minn sustanzi antibatteriči ohra. Attività addizzjonali jew sinerġija dgħajfa b'amikacin u levofloxacin intweriet għal *Pseudomonas aeruginosa* u għal batterji gram-pożittivi b'daptomycin, linezolid, levofloxacin, u vancomycin.

### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Bhal sustanzi ohra beta-lactam kontra l-mikrobi, il-hin li l-koncentrazzjoni ta' doripenem fil-plazma taqbeż il-*minimum inhibitory concentration* (%T>MIC) tal-*organizmu infettiv intweriet li taqbel l-aktar mal-effikaċja ta' qabel l-istudji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi (PK/PD) kliniċi.*

Simulazzjonijiet Monte Carlo bl-użu ta' riżultati minn patoġeni suxxettibbli minn provi ta' fazi III kompluti u dejta PK tal-poplazzjoni indikaw li l-mira %T>MIC ta' 35% inkisbet f'aktar minn 90% tal-pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn ġo sptar, infezzjonijiet ikkumplikati intraaddominali u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, għal gradi kollha ta' funzjoni tal-kliwi.

L-estensjoni tal-hin tal-infuzjoni ta' doripenem għal 4 sigħat timmassimizza l-%T>MIC għad-doża partikolari u hija l-bażi għall-għażla biex jingħataw infużjonijiet fuq 4 sigħat lill-pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn ġo sptar inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur. F'pazjenti morda serjament jew daww b'indeboliment fir-rispons immuni, hin ta' infużjoni ta' 4 sigħat jista' jkun aktar xieraq meta l-MIC ta' doripenem għall-patoġenu(i) magħruf(a) jew issuspettat(i) intweriet jew hija mistennija li tkun > 0.5 mg/l, sabiex tintlaħaq il-mira ta' kisba ta' 50% T>MIC f'mill-anqas 95% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2). Simulazzjonijiet Monte Carlo appoġġjaw l-użu ta' infużjonijiet ta' 500 mg fuq 4 sigħat kull 8 sigħat f'individwi b'funzjoni normali tal-kliwi għall-patoġeni fil-mira b'MICs ≤4 mg/l ta' doripenem.

### Mekkaniżmi ta' reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza tal-batterji li jaffettwaw doripenem jinkludu l-inattivazzjoni tas-sustanza attiva permezz ta' enzimi li jidrolizzaw il-carbapenem, PBP's mutanti jew akkwiziżi, tnaqqis fil-permeabilità tal-membrana ta' barra u effluss attiv. Doripenem huwa stabbli għal idrolisi mill-maġġoranza ta' beta-lactamases, inklużi penicillinases u cephalosporinases li jipproduċu batterji gram-pożittivi u gram-negattivi, bl-eċċezzjoni tal-beta-lactamases relattivament rari li jidrolizzaw il-carbapenems. Speċi reżistenti għal carbapenems oħrajn ġeneralment jesprimu koreżistenza għal doripenem. Staphylococci reżistenti għal methicillin għandhom dejjem jiġu kkunsidrati bħala reżistenti għal doripenem. Bhal sustanzi oħrajn kontra l-batterji, inklużi carbapenems, doripenem intwera li juri preferenza għal razez ta' batterji reżistenti.

### Breakpoints

*Breakpoints fil-koncentrazzjoni impediturja minima (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar Ittestjar ta' Suxxettibilità Kontra l-Mikrobi (EUCAST) huma kif ġej:*

|                                        |                                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| Mhux relatat mal-ispeċi                | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| Staphylococci                          | inferita mill-breakpoint ta' methicillin |
| Enterobacteriaceae                     | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| Acinetobacter spp.                     | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| Pseudomonas spp.                       | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| Streptococcus spp. hliet S. pneumoniae | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| S. pneumoniae                          | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| Enterococci                            | "mira mhix xierqa"                       |
| Haemophilus spp.                       | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| N. gonorrhoeae                         | IE (evidenza insuffiċjenti)              |
| Anaerobi                               | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |

### Suxxettibilità

Il-prevalenza ta' reżistenza miksuba tista' tvarja ġeografikament u biż-żmien fi speċi magħżula, u informazzjoni lokali fuq ir-reżistenza hija mixtieqa, b'mod partikolari meta jkun qegħdin jiġu kkurati infezzjonijiet serji. Għandu jiġi mfittex parir ta' espert, skont il-htieġa, meta l-prevalenza lokali ta' reżistenza hija tali li l-użu tas-sustanza f'tal-anqas ċerti tipi ta' infezzjonijiet hija dubjuża.



Ġemgħat lokalizzati ta' infezzjonijiet permezz ta' organiżmi reżistenti għall-carbapenems ġew irrappurtati fl-Unjoni Ewropea. L-informazzjoni li ġejja tagħti biss indikazzjoni approssimattiva tal-probabbiltà ta' jekk il-mikroorganizmu hu se jkun suxxettibbli għal doripenem jew le.

**Speċi komunement suxxettibbli:**

Aerobi gram pożittivi

*Enterococcus faecalis*<sup>\*\$</sup>

*Staphylococcus aureus* (razez suxxettibbli għal methicillin biss)<sup>\*^</sup>

*Staphylococcus spp.* (razez suxxettibbli għal methicillin biss)<sup>^</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Streptococcus spp.*

Aerobi gram negattivi

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*<sup>\*</sup>

*Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>

*Escherichia coli*<sup>\*</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*<sup>\*</sup>

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella spp.*

*Serratia marcescens*

*Shigella spp.*

Anaerobi

*Bacteroides fragilis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides caccae*<sup>\*</sup>

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides uniformis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides thetaotaomicron*<sup>\*</sup>

*Bacteroides vulgatus*<sup>\*</sup>

*Bilophila wadsworthia*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*<sup>\*</sup>

*Porphyromonas spp.*

*Prevotella spp.*

*Sutterella wadsworthensis*

**Speċi li għalihom reżistenza akkwiziżta tista' tkun problema:**

*Acinetobacter baumannii*<sup>\*</sup>

*Acinetobacter spp.*

*Burkholderia cepacia*<sup>\$+</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>\*</sup>

**Organiżmi reżistenti b'mod inerenti:**

Aerobi gram pożittivi

*Enterococcus faecium*

Aerobi gram negattivi

*Stenotrophomonas maltophilia*

## *Legionella spp.*

- \* speċi li intweriet attività kontribom fil-provi kliniċi
- \$ speċi li juru suxxettibilità intermedja naturali
- + speċi b' >50% reżistenza akkwizita f' wieħed mill-Istati Membri jew aktar
- ^ l-istaphylococci kollha li huma reżistenti għall-methicillin għandhom jiġu meqjusa bħala reżistenti għal-doripenem

### Dejta minn studji kliniċi

#### *Pnewmonja assoċjata mal-ventilatur*

Studju ta' 233 pazjent li kellhom pnewmonja assoċjata mal-ventilatur li beda tard naqas milli juri n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors investigattiv ta' doripenem ta' 7 ijiem (gramma kull 8 sigħat, bħala infużjoni ta' 4 sigħat) meta mqabbel ma' kors ta' imipenem/cilastatin ta' 10 ijiem (gramma kull 8 sigħat, bħala infużjoni ta' siegħa). Barra minn hekk, il-pazjenti thallew jirċievu kuri aġġuntivi speċifiċi. L-istudju twaqqaf qabel il-waqt fuq rakkomandazzjoni ta' kumitat ta' monitoraġġ tad-dejta indipendenti. Ir-rata ta' kura klinika fl-aħħar tal-viżta ta' trattament fl-10 jum kienet numerikament aktar baxxa għal individwi bl-intenzjoni li jiġu kkurati mikrobijologika primarja (MITT) fil-fergħa ta' doripenem (45.6% kontra 56.8%; 95% CI: -26.3%; 3.8%) u settijiet ta' analizi ko-primarji mikrobijologikament evalwabbli (ME) (49.1% [28/57] kontra 66.1% [39/59]); 95% CI -34.7%; 0.8%). Ir-rata ta' mortalità ġenerali ta' 28 jum minhabba l-kawżi kollha kienet numerikament oghla għal suġġetti fis-sett ta' analizi MITT li nġhataw kura b' doripenem (21.5% kontra 14.8%; 95% CI: -5.0%; 18.5%). Id-differenza fir-rata klinika ta' fejqan bejn doripenem kontra imipenem/cilastatin kienet akbar f' pazjenti li kellhom il-punteġġ APACHE >15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) u f' pazjenti infettati b' *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-medja tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-\infty}$  ta' doripenem f' individwi f' saħħithom fi studji wara l-ghoti ta' 500 mg fuq perjodu ta' siegħa huma bejn wieħed u ieħor 23 µg/ml u 36 µg.h/ml, rispettivament. Il-medja tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-\infty}$  ta' doripenem f' individwi f' saħħithom fi studji wara l-ghoti ta' 500 mg u 1 g fuq perjodu ta' erba' sigħat huma bejn wieħed u ieħor 8 µg/ml u 17 µg/ml, u 34 µg.h/ml u 68 µg.h/ml, rispettivament. M'hemmx akkumulazzjoni ta' doripenem wara infużjonijiet multipli jew ta' 500 mg jew ta' 1 g doripenem mogħtija kull 8 sigħat għal bejn 7 u 10 ijiem f' persuni b' funzjoni tal-kliwi normali.

Il-farmakokinetika b' doża waħda ta' doripenem wara infużjoni ta' 4 sigħat f' adulti b' fibrosi ċistika hija konsistenti ma' dik f' adulti mingħajr fibrosi ċistika. Ma sarux studji xierqa u kkontrollati sew biex jistabilixxu s-sigurtà u l-effikaċja ta' doripenem f' pazjenti b' fibrosi ċistika

### Distribuzzjoni

Il-medja tal-irbit ta' doripenem mal-proteini tal-plażma kienet bejn wieħed u ieħor 8.1% u hija indipendenti mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss huwa bejn wieħed u ieħor 16.8 l, li jixbah lill-volum ta' fluwidu ekstraċċellulari fil-bniedem. Doripenem jippenetra tajjeb f' diversi fluwidi u tessuti tal-ġisem, bħat-tessut tal-utru, il-fluwidu ta' wara l-peritoneu, it-tessut tal-prostata, it-tessut tal-marrara u l-awrina.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' doripenem f' metabolit ċirku miftuħ li huwa mikrobijologikament inattiv isehh primarjament permezz ta' dehydropeptidase-I. Doripenem jgħaddi minn ftit jew l-ebda metaboliżmu medjat miċ-Ċitokroma P450 (CYP450). Studji *in vitro* ddeterminaw li doripenem ma jimpedixx jew jinduċi l-attivitàjiet tal-isoformi CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4.

### Eliminazzjoni

Doripenem huwa primarjament eliminat mhux mibdul permezz tal-kliwi. Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' doripenem fil-plażma f' adulti zgħażaġh f' saħħithom hija bejn wieħed u ieħor ta' siegħa u t-tnehhija mill-plażma hija ta' bejn wieħed u ieħor 15.9 l/siegħa. It-tnehhija medja

mill-kliewi hija ta' 10.3 l/siegħa. Il-kobor ta' dan il-valur, flimkien ma' tnaqqis sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' doripenem li tidher meta jingħata flimkien ma' probenecid, jissuggerixxi li doripenem ikollu kemm filtrazzjoni glomerulari, tnixxija tubulari kif ukoll assorbiment mill-gdid. F'adulti żgħażaġh f'saħħithom li nġataw doża waħda ta' 500 mg ta' Doribax, 71% u 15% tad-doża giet irkuprata mill-awrina bħala sustanza attiva mhux mibdula u metabolit ċirku miftuh rispettivament. Wara l-ġħoti ta' doża waħda ta' doripenem radjutikkettat lill-adulti żgħażaġh f'saħħithom, anqas minn 1% tat-total ta' radjuattività kien irkuprat mill-ippurġar. Il-farmakokinetika ta' doripenem hi lineari fuq medda ta' doża ta' bejn 500 mg u 2 g meta mogħti b'infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa u bejn 500 mg u 1 g meta mogħti b'infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 4 sigħat.

#### Indeboliment tal-kliewi

Wara doża waħda ta' 500 mg Doribax, l-AUC ta' doripenem żdiedet 1.6 drabi, 2.8 drabi u 5.1 drabi aktar f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl 51-79 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min), u sever (CrCl ≤30 ml/min), rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li huma ndaqs fl-età b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl >80 ml/min). L-AUC tal-metabolit ċirku miftuh li huwa mikrobijologikament inattiv (doripenem-M-1) hija mistennija li tiżdied b'mod konsiderevoli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. Aġġustament tad-doża huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Aġġustament tad-doża huwa neċessarju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa (ara sezzjoni 4.2). Fi studju fejn 12-il individwu b'mard renali fl-aħħar stadju irċievw doża waħda ta' doripenem 500 mg bħala infużjoni i.v. fuq perjodu ta' siegħa, l-esponiment sistemiku għal doripenem u doripenem-M-1 kienu mġħollija meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. L-ammont ta' doripenem u doripenem-M-1 imneħħija waqt sessjoni CVVH fuq 12-il siegħa kienet madwar 28% u 10% tad-doża, rispettivament; u waqt sessjoni ta' 12-il siegħa b'CVVHDF kienet 21% u 8% tad-doża, rispettivament.

Rakkomandazzjonijiet dwar id-doži għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa kienu żviluppati sabiex jinkisbu esponimenti simili għall-dawk f'individwi b'funzjoni renali normali li jirċievu doripenem 500 mg b'infużjoni fuq perjodu ta' siegħa, sabiex jinżammu l-konċentrazzjonijiet ta' doripenem il' fuq mill-konċentrazzjoni minima inibitorja ta' 1 mg/ml għal mill-anqas 35% tal-intervall bejn id-doži, u biex jinżammu esponimenti ta' doripenem u doripenem-M-1 taħt dawk osservati b'infużjoni fuq perjodu ta' siegħa ta' 1 g doripenem kull 8 sigħat f'individwi b'saħħithom. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet tad-doži inkisbu minn dejta li ntuzat bħala mudell minn individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, u billi kienu ikkunsidrati ż-żiediet li jista' jkun hemm fit-tneħħija ta' carbapenems mhux mill-kliewi f'pazjenti b'insuffiċjenza akuta tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti indeboliment tal-kliewi. Doripenem-M-1 kellu eliminazzjoni bil-mod fil-grupp ta' pazjenti u l-half-life (u l-AUC) ma kienux determinate b'mod sodisfacenti. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment miksub f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa tkun oġħla minn dak stmat u għalhekk oġħla mill-esponimenti għall-metabolit osservati b'infużjoni ta' siegħa doripenem 1 g kull 8 sigħat f'individwi b'saħħithom. Il-konsegwenzi *in vivo* taż-żieda fl-esponimenti għall-metabolit mhumiex magħrufa minhabba li dejta dwar l-attività farmakoloġika, bl-eċċezzjoni tal-attività mikrobijoloġika, hija nieqsa (ara sezzjoni 4.4). Jekk id-doża ta' doripenem tiżdied aktar mid-doża rakkomandata għal terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, l-esponiment sistemiku tal-metabolu doripenem-M-1 terġa tiżdied aktar. Il-konsegwenzi kliniċi ta' żieda bħal din fl-esponiment mhumiex magħrufin.

L-esponimenti ta' doripenem u ta' doripenem-M-1 jiżdiedu b'mod sostanzjali f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu qed jirċievu d-dijalisi tad-demmi meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Fi studju fejn sitt individwi b'indeboliment tal-kliewi tal-aħħar stadju rċievw doża waħda ta' 500 mg doripenem permezz ta' infużjoni fil-vina, l-ammont ta' doripenem u doripenem-M-1 li tneħħa waqt is-sessjoni ta' 4 sigħat ta' dijalisi tad-demmi kien madwar 46% u 6% tad-doża rispettivament. M'hemmx biżżejjed informazzjoni sabiex isiru rakkomandazzjonijiet f'pazjenti fuq dijalisi tad-demmi intermittenti jew metodi ta' dijalisi oħrajn għajr terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' doripenem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma gietx stabbilita. Minhabba li doripenem ma jidhirx li jghaddi minn metabolizmu fil-fwied, il-farmakokinetika ta' doripenem mhix mistennija li tigi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

#### Anzjani

L-impatt tal-età fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien evalwat f'individwi nisa u rgjel anzjani f'sahhithom (66-84 sena). L-AUC ta' doripenem ziedet 49% f'adulti anzjani meta mqabbla ma' adulti zgħażagh. Dawn il-bidliet kienu l-aktar attribbwibbli għal tibdil fil-funzjoni tal-kliwi li għandha x'taqsam mal-età. L-ebda aġġustament fid-doża mhu neċessarju f'pazjenti anzjani, hlief f'kazijiet ta' insufficjenza moderata jew severa tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Sess

L-effett tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien evalwat f'individwi rgjel u nisa f'sahhithom. L-AUC ta' doripenem kienet 13% oghla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. L-ebda aġġustament tad-doża mhuwa rakkomandat ibbażat fuq is-sess.

#### Razza

L-effett tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien eżaminat permezz ta' analizi ta' popolazzjoni. L-ebda differenza sinifikanti fit-tnehhija medja ta' doripenem ma giet osservata fi gruppi ta' razez u għalhekk, l-ebda aġġustament tad-doża mhuwa rakkomandat minhabba r-razza.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Madankollu, minhabba kif kienu iddisinjati l-istudji ta' tossiċità minn dozi ripetuti u d-differenzi fil-farmakokinetika fl-annimali u l-bnedmin, l-esponiment kontinwu tal-annimali ma kienx żgurat f'dawn l-istudji.

L-ebda tossiċità fuq is-sistema riproduttiva ma giet osservata fl-istudji magħmula fuq firien u fniek. Madankollu, dawn l-istudji huma ta' rilevanza limitata minhabba li l-istudji saru b'doża waħda kuljum li tirriżulta f'dewmien ta' esponiment għal doripenem kuljum ta' anqas minn wiehed minn għaxra fl-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Xejn

### **6.2 Inkompatabiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.3.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Hażna tas-soluzzjonijiet rikostitwiti: Hekk kif jiġi rikostitwit b'ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni, is-soluzzjoni ta' Doribax fil-kunjett tista' tinżamm sa siegħa f'temperatura anqas minn 30°C qabel ma tiġi ttrasferita u ddilwita fil-borża tal-infużjoni.

Wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni, l-infużjonijiet ta' Doribax mahżuna f'temperatura tal-kamra jew miżmuma fil-frigġ għandhom jitlestew skont il-hinijiet fit-tabella li ġejja:

Il-hin sa meta r-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-infużjoni għal soluzzjonijiet ta' infużjonijiet ta' Doribax għandhom jitlestew

| Soluzzjoni għall-infużjoni                                 | Soluzzjoni mahżuna f'temperatura tal-kamra | Soluzzjoni mahżuna ġewwa frigġ (2 °C-8 °C) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni | 12-il siegħa                               | 72 siegħa *                                |
| + dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni       | 4 sigħat                                   | 24 siegħa*                                 |

\* Ladarba mnehhija mill-frigġ, l-infużjonijiet għandhom jitlestew fil-hinijiet ta' stabbiltà tat-temperatura tal-kamra, bil-kundizzjoni li l-hin totali li jinżammu fil-frigġ, il-hin li jiehdu biex jilhq t-temperatura tal-kamra u l-hin tal-infużjoni ma jkunux aktar mill-hin ta' stabbiltà meta jkunu fil-frigġ.

+ Dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux jintuza għal infużjonijiet li jdumu aktar minn siegħa.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għall-hinijiet u s-soluzzjonijiet murija fit-tabella t'hawn fuq.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuza immedjatament. Jekk ma jintuza immedjatament, il-kundizzjonijiet u l-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2 °C-8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet azzettati kkontrollati u vvalidati.

#### 6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, u s-soluzzjonijiet għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

#### 6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett trasparenti tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 20 ml.

Il-prodott mediċinali jiġi f'kaxxi tal-kartun li fihom 10 kunjetti.

#### 6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett qiegħed biex jintuza darba biss.

Doribax jiġi rikostitwit imbagħad dilwit aktar qabel l-infużjoni.

Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 250 mg għall-infużjoni bl-użu tal-kunjett ta' 250 mg

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 250 mg u hawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qiegħda għal infużjoni diretta.
3. Iġbed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u zidha fil-borża tal-infużjoni li jew ikun fiha 100 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u hallat biex tinhall kompletament. Agħti din is-soluzzjoni kollha bħala infużjoni fil-vina biex tkun tajt doża ta' 250 mg doripenem.

Soluzzjonijiet ta' Doribax għall-infużjoni jistgħu jkunu minn soluzzjonijiet trasparenti bla kulur sa soluzzjonijiet trasparenti u jagħtu ftit fl-isfar. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa mill-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/467/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Lulju 2008

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Doribax 500 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 500 mg doripenem

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal infużjoni)

Trab kristallin abjad sa abjad jagħti ftit fl-isfar

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Doribax huwa indikat għall-kura tal-infezzjonijiet li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):

- Pulmonite li tittiehed minn ġo sptar (inkluż pulmonite assoċjata ma' ventilatur)
- Infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati
- Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina

Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata u l-ġhoti skont l-infezzjoni huma murija fit-tabella hawn taħt:

| Infezzjoni                                                                      | Doża            | Frekwenza     | Fin tal-infużjoni     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------------|
| Pulmonite li tittiehed minn ġo sptar, inkluż pulmonite assoċjata ma' ventilatur | 500 mg jew 1 g* | kull 8 sigħat | Siegha jew 4 sigħat** |
| Infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati                                      | 500 mg          | kull 8 sigħat | siegha                |
| Infezzjonijiet UTI ikkumplikati, inkluż pajelonefrite                           | 500 mg          | kull 8 sigħat | siegha                |

\* 1 g kull 8 sigħat bħala infużjoni ta' 4 sigħat jista' jiġi kunsidrat f'pazjenti li għandhom tneħħija tal-kreatinina iktar b'saħħiha (speċjalment dawk li għandhom tneħħija tal-kreatinina (CrCl) >150 ml/min) u/jew f'infezzjonijiet b'patogeni li huma gram-negattivi u li ma jiffermentawx (bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp.). Dan id-dożaġġ huwa bbażat fuq dejta ta' PK/PD (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

\*\* Ibbażat l-aktar fuq konsiderazzjonijiet PK/PD, infużjoni li tiegħu 4 sigħat tista' tkun aktar xierqa għal infezzjoni b'patogeni anqas suxxettibbli (ara sezzjoni 5.1). Il-kors ta' dożaġġ għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'infezzjonijiet partikolarment severi.

#### It-tul tal-kura

It-tul ta' kura b'terapija ta' doripenem ivarja bejn 5-14-il gurnata u għandu jkun iggwidat mis-severità, mis-sit tal-infezzjoni, mill-patogeni li jkun qed jikkawża l-infezzjoni u mir-rispons kliniku tal-pazjent. It-tul ta' kura għal pazjenti bi pnemonja nosokomjali, inkluż pnemonja assoċjata mal-ventilatur is-soltu huwa ta' bejn 10 t'ijiem u 14-il gurnata u ta' spiss jinsab fil-firxa ta' fuq għal pazjenti infettati b'patogeni li ma jiffermentawx u gram-negattivi (bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp.) (ara sezzjoni 5.1).

Doripenem inghata għal perjodu sa 14-il ġurnata fi studji kliniċi u s-sigurtà ta' żmien itwal ta' kura ma ġiex stabbilit. Wara li tinbeda kura b'doripenem fil-vina, bidla għal kura xierqa mill-halq biex jitkompla l-kors ta' kura huwa possibbli ladarba jkun stabbilit titjib kliniku.

#### *Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)*

L-ebda aġġustament għad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani, hlief f'każijiet ta' indeboliment tal-kliwi minn moderat sa sever (ara Indeboliment tal-kliwi hawn isfel u sezzjoni 5.2)

#### *Indeboliment tal-kliwi*

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (i.e. tneħħija tal-kreatinina (CrCl) hija > 50 sa ≤ 80 ml/min), l-ebda aġġustament tad-doża mhuwa meħtieġ.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl ≥ 30 sa ≤ 50 ml/min), id-doża ta' doripenem għandha tkun ta' 250 mg kull 8 sigħat (ara sezzjoni 6.6). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CrCl <30 ml/min), id-doża ta' doripenem għandha tkun ta' 250 mg kull 12-il siegħa (ara sezzjoni 6.6). F'pazjenti li ngħataw riċetta għal 1 g kull 8 sigħat bħala infużjoni fuq tul ta' 4 sigħat, id-doża għandha tigi aġġustata b'mod simili (indeboliment moderat tal-kliwi: 500 mg kull 8 sigħat; indeboliment sever tal-kliwi: 500 mg kull 12-il siegħa).

Minhabba dejta klinika limitata u zieda mistennija fl-esponiment għal doripenem u l-metabolit tiegħu (doripenem-M-1), Doribax għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Doża f'pazjenti fuq id-dijalisi*

Rakkomandazzjonijiet dwar id-doži u l-ghotja ta' Doribax għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwu qed jintwerew fit-tabella li ġejja:

| Proċedura<br>CRRT | Rata ta'<br>filtrazzjoni fil-<br>Glomeruli | Doża   | Frekwenza            | Hin tal-<br>infużjoni <sup>a,b</sup> | Kisba immirata<br>(MIC) |
|-------------------|--------------------------------------------|--------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| CVVH              | ≤ 30 ml/min                                | 250 mg | Kull<br>12-il siegħa | 4 sigħat                             | ≤ 1 mg/l                |
| CVVHDF            | < 5 ml/min                                 | 250 mg | Kull<br>12-il siegħa | 4 sigħat                             | ≤ 1 mg/l                |
| CVVHDF            | 5-30 ml/min                                | 500 mg | Kull<br>12-il siegħa | 4 sigħat                             | ≤ 1 mg/l                |

CRRT: terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa; CVVH: emofiltrazzjoni kontinwa venovenuża; CVVHDF: emo-dijafiltrazzjoni kontinwa venovenuża; MIC: konċentrazzjoni inibitorja minima

<sup>a</sup> Għall-pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta fuq CRRT, infużjoni fuq perijodu ta' 4 sigħat hi meħtieġa, meta wiehed iqies iż-żidied li jista' jkun hemm fit-tneħħija ta' carbapenems mhux permezz tal-kliwi f'pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta.

<sup>b</sup> Pazjenti b'indeboliment renali kroniku fuq CRRT jistgħu jiġu ikkurati fuq perijodu ta' infużjoni ta' 1 jew 4 sigħat. Ibbażat primarjament fuq konsiderazzjonijiet ta' PK/PD, perijodu ta' infużjoni ta' 4 sigħat jista' jkun aktar xieraq sabiex il-perċentwali tal-hin waqt l-intervall bejn id-doži li l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' doripenem taqbeż il-konċentrazzjoni inibitorja minima (%T > MIC) jilhaq il-massimu (ara sezzjoni 5.1).

Rakkomandazzjonijiet tad-doži għall-patoġeni b'MIC > 1 mg/l ma ġewx stabbiliti għat-terapija ta' rimpjazzament renali kontinwu minhabba li jista' jkun hemm akkumulu tal-metabolu doripenem-M-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Monitoraġġ mil-qrib għas-sigurtà huwa konsiljat għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, minhabba dejta limitata u zieda mistennija fl-esponiment għall-metabolit doripenem-M-1 (ara sezzjoni 4.4).

L-informazzjoni li hemm mhijiex suffiċjenti sabiex isiru rakkomandazzjonijiet dwar tibdil fid-doża għall-pazjenti fuq forom oħra ta' dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament tad-doża mhuwa meħtieġ.



#### Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Doribax fit-tfal li m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Doribax għandu jiġi rikostitwit imbagħad iddilwit aktar (ara sezzjoni 6.6) qabel ma jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 1 jew 4 sigħat.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza antibatterjali carbapenem oħra

Sensittività eċċessiva severa (eż. reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa fil-ġilda) għal kull tip ieħor ta' sustanza antibatterjali beta-lactam (eż. penicillins jew cephalosporins).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ġenerali

L-għażla ta' doripenem biex jiġi kkurat pazjent individwali għandha tiegħu inkonsiderazzjoni l-użu xieraq ta' medikina antibatterjali carbapenem abbażi ta' fatturi bħal severità tal-infezzjoni, il-prevalenza ta' reżistenza għall-medikini antibatterjiċi adattati oħra u r-riskju fl-għażla għal batterja reżistenti għal carbapenem.

Kawtela fl-għażla ta' medikina antibijotika u d-doża għandha tittiehed meta jiġu trattati pazjenti bi pnemonja assoċjata ma' l-użu ta' ventilatur fi stadju tardiv (> 5 ijiem fl-isptar) u f'każijiet ta' pnemonja nosokomjali oħra fejn l-patoġeni b'suxxettibilità mnaqqsqa huma suspettati jew ikkonfermati, bħal *Pseudomonas* spp. u *Acinetobacter* spp. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

L-użu fl-istess waqt ta' aminoglycoside jista' jiġi indikat meta infezzjonijiet bi *Pseudomonas aeruginosa* huma suspettati jew ippruvati li huma involuti fl-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.1).

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (anafillattiki) serji u xi kultant fatali ġraw f'pazjenti li kienu qed jirċievu antibijotiki beta-lactam. Qabel ma tinbeda kura b'Doribax, għandu jsir studju bir-reqqa dwar storja medika fil-passat ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal sustanzi attivi oħra f'din il-klassi jew għal antibijotiki beta-lactam. Doribax għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja medika bħal din. Kieku kellha ssehh reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal doriprenem, dan għandu jitwaqqaf minnufih u għandhom jittiehdu l-miżuri xierqa. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji u akuti (anafillattiki) jehtiegu kura ta' emerġenza immedjata.

#### Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati waqt kura b'carbapenems, li jinkludi doripenem (ara sezzjoni 4.8). L-aċċessjonijiet fi provi kliniċi b'doriprenem sehhew b'mod l-aktar komuni f'dawk b'disturbi eżistenti minn qabel fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) (eż. puplesija jew bi storja ta' aċċessjonijiet), funzjoni tal-kliwi kompromessa u f'dozi oghla minn 500 mg..

#### Kolite psewdomembranuża

Kolite psewdomembranuża minhabba *Clostridium difficile* kienet irrappurtata b'Doribax u s-severità tagħha tista' tkun minn hafifa sa wahda ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, huwa importanti li tkun ikkunsidrata din id-dijanjozi f'pazjenti li jkollhom dijarea waqt jew wara l-għoti ta' Doribax (ara sezzjoni 4.8).

#### Żvilupp żejjed ta' batterji mhux suxxettibbli

L-ghoti ta' doripenem, bhal antibijotiċi oħra, ġie assoċjat mal-bidu u għażla ta' razez b'suxxettibilità mnaqqsa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt il-kura. Jekk issehh superinfezzjoni, għandhom jittiehdu miżuri xierqa. L-użu fit-tul ta' Doribax għandu jiġi evitat.

#### Interazzjoni ta' mediċini b'valproic acid

L-użu flimkien ta' doripenem u valproic acid/sodium valproate mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Pnewmonite bit-tehid man-nifs

Meta Doribax intuża b'mod investigattiv permezz ta' tehid man-nifs, sehhet pulmonite. Għalhekk, doripenem m'għandux jinghata permezz ta' din ir-rotta.

#### Terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi kontinwa

L-esponiment għall-metabolit deropenem-M-1 f'pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa tista' tizzied għal-livelli fejn bhalissa għad m'hemmx dejta ta' sigurtà disponibbli. Il-metabolit m'għandux l-attività farmakoloġika immirata iżda effetti farmakoloġiċi oħrajn mhumiex magħrufin. Għalhekk, huwa konsiljat li jkun hemm monitoraġġ mil-qrib tas-sigurtà, (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

#### Deskrizzjoni tal-popolazzjoni tal-pazjenti kkurati fi studji kliniċi

F'zewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn go sptar (N=979), 60% tal-pazjenti li seta' jkollhom evalwazzjoni klinika, ikkurati b'Doribax, kellhom pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP). Minn dawn, 50% kellhom VAP li sehhet tard (definita bħala dik li tigri wara hamest ijiem fuq apparat ta' ventilazzjoni mekkanika), 54% kellhom punteġġ APACHE (Evalwazzjoni ta' Fizjoloġija Akuta U Sahħa Kronika) II ta' >15 u 32% rċiew aminoglycosides fl-istess hin (76% għal-aktar minn 3 ijiem).

F'zewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'infazzjonijiet intraaddominali kkumplikati (N=962) l-aktar sit anatomiku komuni ta' infazzjoni f'pazjenti kkurati b'Doribax li seta' jkollhom evalwazzjoni mikrobijoloġika kien l-appendiċi (62%). Minn dawn, 51% kellhom peritonite ġeneralizzata fil-linja bażi. Sorsi oħra ta' infazzjoni kienu jinkludu titqib fil-kolon (20%), koleċistite kkumplikata (5%) u infazzjonijiet f'siti oħra (14%). Hdax fil-mija kellhom punteġġ APACHE II ta' >10, 9.5% kellhom infazzjonijiet wara operazzjoni, 27% kellhom axxess intraaddominali wiehed jew aktar u 4% fl-istess hin kellhom batteremija fil-linja bażi.

F'zewġ provi kliniċi fuq pazjenti b'infazzjonijiet kkumplikati fl-apparat tal-awrina (N=1,179), 52% ta' pazjenti kkurati b'Doribax li seta' jkollhom evalwazzjoni mikrobijoloġika kellhom infazzjonijiet ikkumplikati fil-parti t'isfel tal-apparat tal-awrina u 48% kellhom pajelonefrite li minnhom 16% kienu ikkumplikati. B'kolloxx 54% tal-pazjenti kellhom kumplikazzjoni persistenti, 9% fl-istess hin kellhom batteremija u 23% kienu infettati b'patoġenu tal-awrina reżistenti għal levofloxacin fil-linja bażi.

L-esperjenza f'pazjenti li huma immunokompromessi b'mod sever, li jkunu qed jirċievu kura immunosoppressiva, u pazjenti b'newtropenija severa hija limitata minhabba li din il-popolazzjoni giet eskluża mill-provi ta' fażi III.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Doripenem jgħaddi minn ftit jew l-ebda metabolizmu medjat miċ-Ċitokroma P450 (CYP450). Fuq bażi ta' studji *in vitro* mhuwiex mistenni li doripenem jimpedixxi jew jinduċi l-attivitàjiet ta' CYP450. Għalhekk, mhuma mistennija l-ebda interazzjonijiet ma' mediċini relatati ma' CYP450 (ara sezzjoni 5.2).

Intwera li l-ghoti flimkien ta' doripenem u valproic acid inaqqas b'mod sinifikanti l-livelli ta' valproic acid fis-serum taht il-medda terapewtika. Il-livelli iktar baxxi ta' valproic acid jistghu jwasslu għall-kontroll inadegwat ta' aċċessjonijiet. Fi studju dwar interazzjonijiet, il-konċentrazzjonijiet ta' valproic acid fis-serum tnaqqsu b'mod notevoli (l-AUC tnaqqas b'63%) wara li doripenem u valproic acid

inghataw flimkien. L-interazzjoni bdiet malajr. Peress illi l-pazjenti ngħataw erba' dozi biss ta' doripenem, tnaqqis addizzjonali fil-livelli ta' valproic acid meta jinghataw flimkien għal żmien itwal ma jistax jiġi eskluż. Każijiet ta' tnaqqis fil-livelli ta' valproic acid ġew irrappurtati wkoll b'għoti flimkien ma' sustanzi carbapenem oħrajn, li wasslu għal tnaqqis ta' bejn 60-100% fil-livelli ta' valproic acid f'jumejn, bejn wiehded u iehor. Għalhekk, terapiji anti-batterici alternattivi jew terapiji antiepilettici supplimentari għandhom jiġu kkunsidrati.

Probenecid jikkompeti ma' doripenem għat-tnixxija tubulari tal-kliewi u jnaqqas it-tneħħija ta' doripenem mill-kliewi. Fi studju ta' interazzjoni, il-medja AUC ta' doripenem żdiedet b'75% wara għoti flimkien ma' probenecid. Għalhekk, l-għoti ta' probenecid flimkien ma' Doribax mhuwiex rakkommandat. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jitneħħew permezz ta' tnixxija tubulari tal-kliewi ma tistax tiġi eskluża.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Għal doripenem, huwa disponibbli tagħrif kliniku limitat dwar tqaliet esposti. Studji f'annimali mhux bizżejjeġ fejn tikkonċerna it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/l-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għan-nies mhux magħruf. Doribax m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk doripenem jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studju fil-firien wera li doripenem u l-metabolit tiegħu jiġu ttrasferiti fil-ħalib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Doribax, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

##### Fertilità

Mhemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effetti potenzjali ta' kura b'doripenem fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Injezzjoni fil-vina ta' doripenem ma kelliex effetti avversi fuq il-fertilità ġenerali ta' firien rġiel u nisa trattati jew fuq iżvilupp ta' wara t-twelid u prestazzjoni riproduttiva tal-wild f'dozi għoljin daqs 1 g/kg/jum (abbazi tal-AUC, tal-anqas ugħali għall-espożizzjoni għall-bniedem fid-doża ta' 500 mg li tinghata kull 8 sigħat).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' Doribax fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fuq bażi tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati, mhuwiex antiċipat li Doribax jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi 3,142 pazjenti adulti (li minnhom 1,817 irċiew Doribax) li kienu evalwati għas-sigurtà fi provi kliniċi ta' fażi II u fażi III, reazzjonijiet avversi minhabba Doribax 500 mg kull 8 sigħat seħħew b'rata ta' 32%. Doribax twaqqaf minhabba f'reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'0.1% tat-total tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi tal-mediċina li wasslu biex ma titkompliex il-kura b'Doribax kienu tqalligh (0.1%), dijarea (0.1%), ħakk (0.1%), infezzjoni bil-moffa fil-vulva (0.1%), zieda fl-enzimi tal-fwied (0.2%) u raxx (0.2%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu wġigh ta' ras (10%), dijarea (9%) u tqalligh (8%).

Il-profil tas-sigurtà f'madwar 500 pazjent li rċiew Doribax 1 g darba kull 8 sigħat bħala infużjoni ta' 4 sigħat fi provi kliniċi ta' fażi I, II u III, kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal pazjenti li rċiew 500 mg kull 8 sigħat.

##### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew identifikati waqt provi kliniċi u waqt esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'Doribax huma elenkati hawn taht skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà dejjem tonqos tagħhom.

|                                                                                                                             |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati waqt provi kliniċi u waqt esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'Doribax |                                                                                                                         |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                                                                                          | Komuni: kandidjażi orali, infezzjoni bil-moffa fil-vulva                                                                |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika                                                                                  | Mhux komuni: tromboċitopenija, newtrogenija                                                                             |
| Disturbi fis-sistema immuni                                                                                                 | Mhux komuni: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)<br>Mhux magħruf: anafilassi (ara sezzjoni 4.4) |
| Disturbi fis-sistema nervuża                                                                                                | Komuni ħafna: uġiġħ ta' ras<br>Mhux komuni: aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.4)                                           |
| Disturbi vaskulari                                                                                                          | Komuni: flebite                                                                                                         |
| Disturbi gastro-intestinali                                                                                                 | Komuni: <i>tqalliġħ, dijarea</i><br>Mhux komuni: <i>Kolite C. difficile</i> (ara sezzjoni 4.4)                          |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                                                                                            | Komuni: zieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                       |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda                                                                          | Komuni: ħakk, raxx<br>Mhux magħruf: nekrolisi epidermali tossika, sindromu ta' Stevens-Johnson                          |

#### 4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudju ta' Fazi I f'persuni b'saħħithom li kienu qeghdin jirċievu doripenem 2 g mogħti b'infużjoni tul siegħa wahda kull 8 sigħat għal 10 sa 14-il gurnata, l-inċidenza ta' raxx kienet komuni ħafna (5 minn 8 persuni). Ir-raxx sparixxa fi żmien 10 ijiem wara li twaqqaf l-ġħoti ta' doripenem.

F'każ ta' doża eċċessiva, Doribax għandu jitwaqqaf u kura ġenerali ta' sapport għandha tingħata sakemm isseħħ eliminazzjoni mill-kliwi. Doribax jista' jitneħħ permezz ta' terapija ta' rimpjazzament kontinwu jew dijalisi tad-demem (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, l-ebda informazzjoni mhi disponibbli dwar l-użu ta' kwalunkwe wahda minn dawn it-terapiji biex tikkura doża eċċessiva.

## 5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatterjiċi għal użu sistemiku, carbapenems, Kodiċi ATC: J01DH04

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Doripenem huwa sustanza anti-batterika carbapenem sintetika.

Doripenem jagħmel użu mill-attività batteriċidjali tiegħu billi jimpedixxi l-bijosintesi tal-ħajt taċ-ċellula tal-batterju. Doripenem jiddizattiva proteini multipli essenzjali li jintrabtu mal-penicillin (PBPs) li jirriżulta fl-impediment tas-sintesi tal-ħajt taċ-ċellula u sussegwentement il-mewt taċ-ċellula.

*In vitro* doripenem wera ftit potenzjal li jantagonizza jew jiġi antagonizzat minn sustanzi antibatterjiċi oħra. Attività addizzjonali jew sinerġija dgħajfa b'amikacin u levofloxacin intweriet għal

*Pseudomonas aeruginosa* u għal batterji gram-pożittivi b'daptomycin, linezolid, levofloxacin, u vancomycin.

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Bhal sustanzi oħra beta-lactam kontra l-mikrobi, il-hin li l-konċentrazzjoni ta' doripenem fil-plażma taqbeż il-*minimum inhibitory concentration* (%T>MIC) tal-*organizmu infettiv intweriet li taqbel l*-aktar mal-effikaċja ta' qabel l-istudji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi (PK/PD) kliniċi.

Simulazzjonijiet Monte Carlo bl-użu ta' riżultati minn patoġeni suxxettibbli minn provi ta' fażi III kompluti u dejta PK tal-poplazzjoni indikaw li l-mira %T>MIC ta' 35% inkisbet f'aktar minn 90% tal-pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn go sptar, infezzjonijiet ikkumplikati intraaddominali u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, għal gradi kollha ta' funzjoni tal-kliwi.

L-estensjoni tal-hin tal-infużjoni ta' doripenem għal 4 sigħat timmassimizza l-%T>MIC għad-doża partikolari u hija l-bażi għall-għażla biex jingħataw infużjonijiet fuq 4 sigħat lill-pazjenti b'pulmonite li tittiehed minn go sptar inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur. F'pazjenti morda serjament jew daww b'indeboliment fir-rispons immuni, hin ta' infużjoni ta' 4 sigħat jista' jkun aktar xieraq meta l-MIC ta' doripenem għall-patoġenu(i) magħruf(a) jew issuspettat(i) intweriet jew hija mistennija li tkun > 0.5 mg/l, sabiex tintlaħaq il-mira ta' kisba ta' 50% T>MIC f'mill-anqas 95% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2). Simulazzjonijiet Monte Carlo appoġġjaw l-użu ta' infużjonijiet ta' 500 mg fuq 4 sigħat kull 8 sigħat f'individwi b'funzjoni normali tal-kliwi għall-patoġeni fil-mira b' MICs ≤4 mg/l ta' doripenem.

#### Mekkaniżmi ta' reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza tal-batterji li jaffettwaw doripenem jinkludu l-inattivazzjoni tas-sustanza attiva permezz ta' enzimi li jidrolizzaw il-carbapenem, PBP's mutanti jew akkwiziti, tnaqqis fil-permeabilità tal-membrana ta' barra u effluss attiv. Doripenem huwa stabbli għal idrolisi mill-maġġoranza ta' beta-lactamases, inklużi penicillinases u cephalosporinases li jipproduċuhom batterji gram-pożittivi u gram-negattivi, bl-eċċezzjoni tal-beta-lactamases relattivament rari li jidrolizzaw il-carbapenems. Speċi reżistenti għal carbapenems oħrajn ġeneralment jesprimu koreżistenza għal doripenem. Staphylococci reżistenti għal methicillin għandhom dejjem jiġu kkunsidrati bħala reżistenti għal doripenem. Bhal sustanzi oħrajn kontra l-batterji, inklużi carbapenems, doripenem intwera li juri preferenza għal razez ta' batterji reżistenti.

#### Breakpoints

*Breakpoints fil-konċentrazzjoni impeditorja minima (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar Ittestjar ta' Sukssettibilità Kontra l-Mikrobi (EUCAST) huma kif ġej:*

|                                                      |                                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Mhux relatat mal-ispeċi                              | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| Staphylococci                                        | inferita mill-breakpoint ta' methicillin |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                            | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                            | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                              | S ≤1 mg/l u R >4 mg/l                    |
| <i>Streptococcus spp.</i> ħlief <i>S. pneumoniae</i> | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| <i>S. pneumoniae</i>                                 | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| Enterococci                                          | "mira mhix xierqa"                       |
| <i>Haemophilus spp.</i>                              | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |
| <i>N. gonorrhoeae</i>                                | IE (evidenza insuffiċjenti)              |
| Anaerobi                                             | S ≤1 mg/l u R >1 mg/l                    |

#### Suġġettibilità

Il-prevalenza ta' reżistenza miksuba tista' tvarja ġeografikament u biż-żmien fi speċi magħżula, u informazzjoni lokali fuq ir-reżistenza hija mixtieqa, b'mod partikolari meta jkun qegħdin jiġu kkurati infezzjonijiet serji. Għandu jiġi mfittex parir ta' espert, skont il-htieġa, meta l-prevalenza lokali ta' reżistenza hija tali li l-użu tas-sustanza f'tal-anqas ċerti tipi ta' infezzjonijiet hija dubjuża.

Ġemgħat lokalizzati ta' infezzjonijiet permezz ta' organiżmi reżistenti għall-carbapenems ġew irrappurtati fl-Unjoni Ewropea. L-informazzjoni li ġejja tagħti biss indikazzjoni approssimattiva tal-probabbiltà ta' jekk il-mikroorganizmu hu se jkun suxxettibbli għal doripenem jew le.

**Speċi komunement suxxettibbli:**

Aerobi gram pożittivi

*Enterococcus faecalis*<sup>\*\$</sup>

*Staphylococcus aureus* (razez suxxettibbli għal methicillin biss)<sup>\*^</sup>

*Staphylococcus spp.* (razez suxxettibbli għal methicillin biss)<sup>^</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Streptococcus spp.*

Aerobi gram negattivi

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*<sup>\*</sup>

*Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>

*Escherichia coli*<sup>\*</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*<sup>\*</sup>

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella spp.*

*Serratia marcescens*

*Shigella spp.*

Anaerobi

*Bacteroides fragilis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides caccae*<sup>\*</sup>

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides uniformis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides thetaiotaomicron*<sup>\*</sup>

*Bacteroides vulgatus*<sup>\*</sup>

*Bilophila wadsworthia*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*<sup>\*</sup>

*Porphyromonas spp.*

*Prevotella spp.*

*Sutterella wadsworthensis*

**Speċi li għalihom reżistenza akkwiziżta tista' tkun problema:**

*Acinetobacter baumannii*<sup>\*</sup>

*Acinetobacter spp.*

*Burkholderia cepacia*<sup>\$+</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>\*</sup>

**Organiżmi reżistenti b'mod inerenti:**

Aerobi gram pożittivi

*Enterococcus faecium*

Aerobi gram negattivi

*Stenotrophomonas maltophilia*

## *Legionella spp.*

- \* speċi li intweriet attività kontribom fil-provi kliniċi
- \$ speċi li juru suxxettibilità intermedja naturali
- + speċi b'>50% reżistenza akkwizita f'wieħed mill-Istati Membri jew aktar
- ^ l-istaphylococci kollha li huma reżistenti għall-methicillin għandhom jiġu meqjusa bħala reżistenti għal-doripenem

### Dejta minn studji kliniċi

#### *Pnewmonja assoċjata mal-ventilatur*

Studju ta' 233 pazjent li kellhom pnewmonja assoċjata mal-ventilatur li beda tard naqas milli juri n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors investigattiv ta' doripenem ta' 7 ijiem (gramma kull 8 sigħat, bħala infużjoni ta' 4 sigħat) meta mqabbel ma' kors ta' imipenem/cilastatin ta' 10 ijiem (gramma kull 8 sigħat, bħala infużjoni ta' siegħa). Barra minn hekk, il-pazjenti thallew jirċievu kuri aġġuntivi speċifiċi. L-istudju twaqqaf qabel il-waqt fuq rakkomandazzjoni ta' kumitat ta' monitoraġġ tad-dejta indipendenti. Ir-rata ta' kura klinika fl-aħħar tal-viżta ta' trattament fl-10 jum kienet numerikament aktar baxxa għal individwi bl-intenzjoni li jiġu kkurati mikrobijologika primarja (MITT) fil-fergħa ta' doripenem (45.6% kontra 56.8%; 95% CI: -26.3%; 3.8%) u settijiet ta' analizi ko-primarji mikrobijologikament evalwabbli (ME) (49.1% [28/57] kontra 66.1% [39/59]); 95% CI -34.7%; 0.8%). Ir-rata ta' mortalità ġenerali ta' 28 jum minhabba l-kawżi kollha kienet numerikament oghla għal suġġetti fis-sett ta' analizi MITT li nġhataw kura b'doripenem (21.5% kontra 14.8%; 95% CI: -5.0%; 18.5%). Id-differenza fir-rata klinika ta' fejqan bejn doripenem kontra imipenem/cilastatin kienet akbar f'pazjenti li kellhom il-punteġġ APACHE >15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) u f'pazjenti infettati b'*Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-medja tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-\infty}$  ta' doripenem f'individwi f'saħħithom fi studji wara l-ghoti ta' 500 mg fuq perjodu ta' siegħa huma bejn wieħed u ieħor 23 µg/ml u 36 µg.h/ml, rispettivament. Il-medja tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-\infty}$  ta' doripenem f'individwi f'saħħithom fi studji wara l-ghoti ta' 500 mg u 1 g fuq perjodu ta' erba' sigħat huma bejn wieħed u ieħor 8 µg/ml u 17 µg/ml, u 34 µg.h/ml u 68 µg.h/ml, rispettivament. M'hemmx akkumulazzjoni ta' doripenem wara infużjonijiet multipli jew ta' 500 mg jew ta' 1 g doripenem mogħtija kull 8 sigħat għal bejn 7 u 10 ijiem f'persuni b'funzjoni tal-kliwi normali.

Il-farmakokinetika b'doża waħda ta' doripenem wara infużjoni ta' 4 sigħat f'adulti b'fibrosi ċistika hija konsistenti ma' dik f'adulti mingħajr fibrosi ċistika. Ma sarux studji xierqa u kkontrollati sew biex jistabilixxu s-sigurtà u l-effikaċja ta' doripenem f'pazjenti b'fibrosi ċistika

### Distribuzzjoni

Il-medja tal-irbit ta' doripenem mal-proteini tal-plażma kienet bejn wieħed u ieħor 8.1% u hija indipendenti mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss huwa bejn wieħed u ieħor 16.8 l, li jixbah lill-volum ta' fluwidu ekstraċċellulari fil-bniedem. Doripenem jippenetra tajjeb f'diversi fluwidi u tessuti tal-ġisem, bħat-tessut tal-utru, il-fluwidu ta' wara l-peritoneu, it-tessut tal-prostata, it-tessut tal-marrara u l-awrina.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' doripenem f'metabolit ċirku miftuħ li huwa mikrobijologikament inattiv isehh primarjament permezz ta' dehydropeptidase-I. Doripenem jgħaddi minn ftit jew l-ebda metaboliżmu medjat miċ-Ċitokroma P450 (CYP450). Studji *in vitro* ddeterminaw li doripenem ma jimpedixx jew jinduċi l-attivitàjiet tal-isoformi CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4.

### Eliminazzjoni

Doripenem huwa primarjament eliminat mhux mibdul permezz tal-kliwi. Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' doripenem fil-plażma f'adulti zgħażaġh f'saħħithom hija bejn wieħed u ieħor ta' siegħa u t-tnehhija mill-plażma hija ta' bejn wieħed u ieħor 15.9 l/siegħa. It-tnehhija medja

mill-kliewi hija ta' 10.3 l/siegħa. Il-kobor ta' dan il-valur, flimkien ma' tnaqqis sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' doripenem li tidher meta jingħata flimkien ma' probenecid, jissuggerixxi li doripenem ikollu kemm filtrazzjoni glomerulari, tnixxija tubulari kif ukoll assorbiment mill-gdid. F'adulti żgħażaġh f'saħħithom li nġataw doża waħda ta' 500 mg ta' Doribax, 71% u 15% tad-doża giet irkuprata mill-awrina bħala sustanza attiva mhux mibdula u metabolit ċirku miftuh rispettivament. Wara l-ġħoti ta' doża waħda ta' doripenem radjutikkettat lill-adulti żgħażaġh f'saħħithom, anqas minn 1% tat-total ta' radjuattività kien irkuprat mill-ippurġar. Il-farmakokinetika ta' doripenem hi lineari fuq medda ta' doża ta' bejn 500 mg u 2 g meta mogħti b'infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa u bejn 500 mg u 1 g meta mogħti b'infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 4 sigħat.

#### Indeboliment tal-kliewi

Wara doża waħda ta' 500 mg Doribax, l-AUC ta' doripenem żdiedet 1.6 drabi, 2.8 drabi u 5.1 drabi aktar f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl 51-79 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min), u sever (CrCl ≤30 ml/min), rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li huma ndaqs fl-età b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl >80 ml/min). L-AUC tal-metabolit ċirku miftuh li huwa mikrobijologikament inattiv (doripenem-M-1) hija mistennija li tiżdied b'mod konsiderevoli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. Aġġustament tad-doża huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Aġġustament tad-doża huwa neċessarju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa (ara sezzjoni 4.2). Fi studju fejn 12-il individwu b'mard renali fl-aħħar stadju irċievw doża waħda ta' doripenem 500 mg bħala infużjoni i.v. fuq perjodu ta' siegħa, l-esponiment sistemiku għal doripenem u doripenem-M-1 kienu mġħollija meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. L-ammont ta' doripenem u doripenem-M-1 imneħħija waqt sessjoni CVVH fuq 12-il siegħa kienet madwar 28% u 10% tad-doża, rispettivament; u waqt sessjoni ta' 12-il siegħa b'CVVHDF kienet 21% u 8% tad-doża, rispettivament.

Rakkomandazzjonijiet dwar id-doži għall-pazjenti fuq terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa kienu żviluppati sabiex jinkisbu esponimenti simili għall-dawk f'individwi b'funzjoni renali normali li jirċievu doripenem 500 mg b'infużjoni fuq perjodu ta' siegħa, sabiex jinżammu l-konċentrazzjonijiet ta' doripenem il' fuq mill-konċentrazzjoni minima inibitorja ta' 1 mg/ml għal mill-anqas 35% tal-intervall bejn id-doži, u biex jinżammu esponimenti ta' doripenem u doripenem-M-1 taħt dawk osservati b'infużjoni fuq perjodu ta' siegħa ta' 1 g doripenem kull 8 sigħat f'individwi b'saħħithom. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet tad-doži inkisbu minn dejta li ntuzat bħala mudell minn individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, u billi kienu ikkunsidrati ż-żiediet li jista' jkun hemm fit-tneħħija ta' carbapenems mhux mill-kliewi f'pazjenti b'insuffiċjenza akuta tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti indeboliment tal-kliewi. Doripenem-M-1 kellu eliminazzjoni bil-mod fil-grupp ta' pazjenti u l-half-life (u l-AUC) ma kienux determinate b'mod sodisfacenti. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment miksub f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa tkun oġħla minn dak stmat u għalhekk oġħla mill-esponimenti għall-metabolit osservati b'infużjoni ta' siegħa doripenem 1 g kull 8 sigħat f'individwi b'saħħithom. Il-konsegwenzi *in vivo* taż-żieda fl-esponimenti għall-metabolit mhumiex magħrufa minhabba li dejta dwar l-attività farmakologika, bl-eċċezzjoni tal-attività mikrobijologika, hija nieqsa (ara sezzjoni 4.4). Jekk id-doża ta' doripenem tiżdied aktar mid-doża rakkomandata għal terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa, l-esponiment sistemiku tal-metabolu doripenem-M-1 terġa tiżdied aktar. Il-konsegwenzi kliniċi ta' żieda bħal din fl-esponiment mhumiex magħrufin.

L-esponimenti ta' doripenem u ta' doripenem-M-1 jiżdiedu b'mod sostanzjali f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu qed jirċievu d-dijalisi tad-demmi meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Fi studju fejn sitt individwi b'indeboliment tal-kliewi tal-aħħar stadju rċievw doża waħda ta' 500 mg doripenem permezz ta' infużjoni fil-vina, l-ammont ta' doripenem u doripenem-M-1 li tneħħa waqt is-sessjoni ta' 4 sigħat ta' dijalisi tad-demmi kien madwar 46% u 6% tad-doża rispettivament. M'hemmx biżżejjed informazzjoni sabiex isiru rakkomandazzjonijiet f'pazjenti fuq dijalizi tad-demmi intermittenti jew metodi ta' dijalizi oħrajn għajr terapija ta' rimpjazzament renali kontinwa (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-fwied



Il-farmakokinetika ta' doripenem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma gietx stabbilita. Minhabba li doripenem ma jidhirx li jghaddi minn metabolizmu fil-fwied, il-farmakokinetika ta' doripenem mhix mistennija li tigi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

#### Anzjani

L-impatt tal-età fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien evalwat f'individwi nisa u rgħiel anzjani f'saħħithom (66-84 sena). L-AUC ta' doripenem żdiedet 49% f'adulti anzjani meta mqabbla ma' adulti żgħażaġh. Dawn il-bidliet kienu l-aktar attribbwibbli għal tibdil fil-funzjoni tal-kliwi li għandha x'taqsam mal-età. L-ebda aġġustament fid-doża mhu neċessarju f'pazjenti anzjani, ħlief f'każijiet ta' insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Sess

L-effett tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien evalwat f'individwi rgħiel u nisa f'saħħithom. L-AUC ta' doripenem kienet 13% oġhla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. L-ebda aġġustament tad-doża mhuwa rakkomandat ibbażat fuq is-sess.

#### Razza

L-effett tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' doripenem kien eżaminat permezz ta' analiżi ta' popolazzjoni. L-ebda differenza sinifikanti fit-tneħħija medja ta' doripenem ma giet osservata fi gruppi ta' razzi u għalhekk, l-ebda aġġustament tad-doża mhuwa rakkomandat minhabba r-razza.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Madankollu, minhabba kif kienu iddisinjati l-istudji ta' tossiċità minn dozi ripetuti u d-differenzi fil-farmakokinetika fl-annimali u l-bnedmin, l-esponiment kontinwu tal-annimali ma kienx żgurat f'dawn l-istudji.

L-ebda tossiċità fuq is-sistema riproduttiva ma giet osservata fl-istudji magħmula fuq firien u fniek. Madankollu, dawn l-istudji huma ta' rilevanza limitata minhabba li l-istudji saru b'doża waħda kuljum li tirriżulta f'dewmien ta' esponiment għal doripenem kuljum ta' anqas minn wieħed minn għaxra fl-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Xejn

### **6.2 Inkompatabbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'seżżjoni 6.3.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Hażna tas-soluzzjonijiet rikostitwiti: Hekk kif jiġi rikostitwit b'ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni, is-soluzzjoni ta' Doribax fil-kunjett tista' tinżamm sa siegħa f'temperatura anqas minn 30°C qabel ma tiġi ttrasferita u ddilwita fil-borża tal-infużjoni.

Wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni l-infużjonijiet ta' Doribax maħżuna f'temperatura tal-kamra jew miżmuma fil-frigġ għandhom jitlestew skont il-hinijiet fit-tabella li ġejja:

Il-hin sa meta r-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-infużjoni għal soluzzjonijiet ta' infużjonijiet ta' Doribax għandhom jitlestew

| Soluzzjoni għall-infużjoni                                 | Soluzzjoni maħżuna f'temperatura tal-kamra | Soluzzjoni maħżuna ġewwa frigġ (2 °C-8 °C) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni | 12-il siegħa                               | 72 siegħa *                                |
| + dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni       | 4 sigħat                                   | 24 siegħa*                                 |

\* Ladarba mnehhija mill-frigġ, l-infużjonijiet għandhom jitlestew fil-hinijiet ta' stabbiltà tat-temperatura tal-kamra, bil-kundizzjoni li l-hin totali li jinżammu fil-frigġ, il-hin li jiehdu biex jilhq u t-temperatura tal-kamra u l-hin tal-infużjoni ma jkunux aktar mill-hin ta' stabbiltà meta jkunu fil-frigġ.

+ Dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux jintuza għal infużjonijiet li jdumu aktar minn siegħa.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għall-hinijiet u s-soluzzjonijiet murija fit-tabella t'hawn fuq.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuza immedjatament. Jekk ma jintuza immedjatament, il-kundizzjonijiet u l-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2 °C-8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet azzettati kkontrollati u vvalidati.

#### 6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, u s-soluzzjonijiet għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

#### 6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett trasparenti tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 20 ml.

Il-prodott mediċinali jiġi f'kaxxi tal-kartun li fihom 10 kunjetti.

#### 6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett qiegħed biex jintuza darba biss.

Doribax jiġi rikostitwit imbagħad dilwit aktar qabel l-infużjoni.

Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 500 mg għall-infużjoni bl-użu tal-kunjett ta' 500 mg

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 500 mg u hawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qiegħda għal infużjoni diretta.
3. Iġbed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u żidha fil-borża tal-infużjoni li jew ikun fiha 100 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u hallat biex tinhall kompletament. Agħti din is-soluzzjoni kollha bħala infużjoni fil-vina biex tkun tajt doża ta' 500 mg doripenem.

Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 250 mg għall-infużjoni bl-użu tal-kunjett ta' 500 mg

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 500 mg u ħawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qiegħda għal infużjoni diretta.
3. Iġbed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u żidha fil-borża tal-infużjoni li ikun fiha 100 ml jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u ħallat biex tinħall kompletament.
4. Nehhi 55 ml minn din is-soluzzjoni mill-borża tal-infużjoni u armiha. Agħti is-soluzzjoni kollha li jibqa' bħala infużjoni fil-vina biex tkun tajt doża ta' 250 mg doripenem.

Soluzzjonijiet ta' Doribax għall-infużjoni jistgħu jkunu minn soluzzjonijiet trasparenti bla kulur sa soluzzjonijiet trasparenti u jagħtu ftit fl-isfar. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa mill-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/467/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Lulju 2008

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Meta l-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu pprezentati fl-istess hin.

### **• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Mhux applikabbli

### **• Obbligu biex jitwettqu mizuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Mhux applikabbli

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

#### **A. TIKKETAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Doribax 250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
doripenem

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 250 mg doripenem.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vina

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Biex jintuża darba biss

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS- SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/467/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Doribax 250 mg trab għall-infużjoni  
doripenem

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 250 mg doripenem (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

250 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu IV

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu ta' darba biss

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/08/467/002

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Doribax 500 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
doripenem

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 500 mg doripenem.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vina

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Biex jintuża darba biss

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS- SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/467/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Doribax 500 mg trab għall-infużjoni  
doripenem

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 500mg doripenem (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

500 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu IV

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu ta' darba biss

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/08/467/001

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Doribax 250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni doripenem

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Doribax u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Doribax
3. Kif għandek tuża Doribax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Doribax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Doribax u għalxiex jintuża**

Doribax fih is-sustanza attiva doripenem. Din il-mediċina hija antibijotika li taħdem billi toqtol tipi differenti ta' batterji (mikrobi) li jikkawżaw infezzjonijiet f'diversi partijiet tal-ġisem.

Doribax jintuża biex jikkura l-adulti għall-infezzjonijiet li ġejjin:

- Pulmonite (tip ta' infezzjoni serja fis-sider jew fil-pulmun) li inti tista' tiehu mill-isptar jew minn ambjent jixbhu. Dan jinkludi pulmonite li tiehu meta tkun fuq magna li tghinek tiehu n-nifs.
- Infezzjonijiet ikkumplikati fil-parti ta' madwar l-istonku tiegħek (infezzjonijiet addominali).
- Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, inkluż infezzjonijiet fil-kliewi u kaġi li nfixxu fid-demm.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Doribax**

##### **Tużax Doribax:**

- Jekk inti allergiku/allergika għal doripenem.
- Jekk inti allergiku għal antibijotiċi oħra bħal penicillins, cephalosporins jew carbapenems (li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet diversi) minhabba li tista' tkun allergiku/allergika wkoll għal Doribax.

Tużax din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Doribax.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tingħata Doribax, u jekk għandek:

- Problemi fil-kliewi. It-tabib jista' jkollu bżonn inaqqaslek id-doża ta' Doribax.
- Dijarea. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea bid-demm qabel, waqt jew wara kura b'Doribax. Dan minhabba li inti jista' jkollok kundizzjoni magħrufa bħala kolite (infjammazzjoni tal-musrana). **Tihux mediċini biex tikkura d-dijarea mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.**
- Disturbi tas-sistema nervuża ċentrali bħal puplesija jew storja t'aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati waqt kura b'Doribax u antibijotiċi li jaħdmu b'mod simili għal Doribax.

Filwaqt li l-antibijotiċi inkluż Doribax joqtlu ċerti batterji, batterji ohra u moffa jistgħu jkomplu jikbru aktar minn normal. Dan huwa magħruf bħala tkabbir żejjed. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal dan it-tkabbir żejjed u jikkurak jekk ikun meħtieġ.

Doribax m'għandux jittiehed man-nifs minhabba li jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite).

### **Tfal u adolexxenti**

Doribax m'għandux jingħata lit-tfal jew adolexxenti (taħt it-18-il sena) minhabba li m'hemmx informazzjoni biżżejjed biex ikun żgurat li Doribax jista' jintuza mingħajr periklu fit-tfal jew fl-adolesxenti.

### **Mediċini ohra u Doribax**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini tal-hxejjex u dawk mingħajr riċetta. Għid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu:

- **valproic acid jew sodium valproate** (jintuza biex jikkura l-epilessija, disturb bipolar, migranji u skizofrenija)
- **probenecid** (jintuza biex jikkura l-gotta jew livelli għolja ta' aċidu uriku fid-demm).

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tuża Doribax flimkien ma' dawn il-mediċini ohra.

### **Tqala u treddigh**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Doribax jekk:

- Inti tqila jew taħseb li inti tqila. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti għandekx tuża Doribax.
- Inti qed tredda' jew jekk qed tippjana li se tredda'. Ammonti żgħar minn din il-mediċina jistgħu jgħaddu għal tas-sider u dan jista' jaffettwa t-tarbija. Għalhekk, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti għandekx tuża Doribax waqt li qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Doribax x'aktarx li ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

## **3. Kif għandek tuża Doribax**

### **Kemm jingħata Doribax**

- It-tabib tiegħek jiddeċiedi kemm inti għandek bżonn Doribax u għal kemm tul ta' żmien.

### **Adulti (inkluż persuni 'l fuq minn 65 sena)**

- Id-doża tas-soltu hija ta' 500 mg mogħtija kull tmien sigħat. Kull doża tingħata fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat.
- Il-kors tat-trattament is-soltu jdum bejn 5 u 14-il gurnata.
- Jekk inti għandek problemi bil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' Doribax għal 250 mg mogħtija fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat kull tmien sigħat jew kull 12-il siegħa.

### **Kif jingħata Doribax**

Doribax se jiġi ppreparat u jingħatalek minn tabib jew infermier fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat bħala infużjoni fil-vina go waħda mill-vini tiegħek (dan xi drabi huwa magħruf bħala "dripp").

### **Jekk tingħata Doribax aktar milli suppost**

Sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu r-raxx. Jekk inti inkwetat/a li ngħatajt Doribax aktar milli suppost tkellem mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek minnufih.

### **Jekk tinsa tuża Doribax**

Jekk inti inkwetat/a li stajt insejt tuża doża ta' Doribax, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek mill-ewwel. Huwa importanti li inti tiehu kura b'Doribax għat-tul ta' żmien li t-tabib iħoss li huwa meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tieghek mill-ewwel jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji għax jista' jkun li jkollok bżonn trattament mediku urgenti.

- Nefha f'daqqa waħda f'xufftejk, wiċċek, grizmejk jew ilsienek, raxx, problemi biex tibla' jew biex tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni ta' allergija severa (anafilassi) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda, b'raxx imferrexx fejn il-ġilda titqaxxar u b'infatet fil-halq, fl-għajnejn u fil-parti ġenitali (nekrolisi epidermali tossiku jew sindromu ta' Stevens-Johnson).
- Jekk ikollok dijarea bid-demm qabel, waqt jew wara l-kura tieghek b'Doribax (*Clostridium difficile* colitis).

##### Effetti sekondarji oħra

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġigh ta' ras

**Effetti sekondarji komuni** (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Raxx, ħakk jew horriqija
- Dijarea.
- Thossok se tirremetti (tqalligh)
- Infjammazzjoni tal-ħajt tal-vina fejn l-infuzjoni fil-vina (jew "dripp") tidhol fil-vina tieghek (flebite)
- Infezzjonijiet bil-moffa f'halqek jew fil-vaġina
- Żieda fil-livell ta' xi wħud mill-enzimi tal-fwied fid-demm tieghek.

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demm li jista' jżid ir-riskju li jkollok tbengil u ħruġ ta' demm
- Tnaqqis fl-ċelloli bojod li jista' jżid ir-riskju tieghek ta' infezzjonijiet
- Aċċessjonijiet

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### 5. Kif taħżen Doribax

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett. L-ewwel żewġ numri jindikaw ix-xahar. It-tieni erba' numri jindikaw is-sena. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Doribax

- Is-sustanza attiva hija doripenem. Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 250 mg ta' doripenem.

### Kif jidher Doribax u l-kontenut tal-pakkett

Doribax huwa trab kristallin abjad sa abjad jagħti ftit fl-isfar f'kunjett tal-ħgieg. Doribax jiġi f'pakketti ta' 10 kunjetti.

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

#### Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**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 Ατδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropeja għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:**

Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss.

Doribax huwa rikostitwit imbagħad dilwit aktar qabel l-infuzjoni.

**Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 250 mg għall-infuzjoni bl-użu tal-kunjett ta' 250 mg**

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 250 mg u hawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qiegħda għal infużjoni diretta.
3. Igħed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u zidha fil-borża tal-infużjoni li jew ikun fiha 50 mg jew 100 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u hallat biex tinhall kompletament. Agħti din is-soluzzjoni kollha bħala infużjoni fil-vina biex tkun tajt doża ta' 250 mg doripenem.

Soluzzjonijiet ta' Doribax għall-infużjoni jistgħu jkunu minn soluzzjonijiet trasparenti bla kulur sa soluzzjonijiet trasparenti u jagħtu ftit fl-isfar. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

#### **Hażna ta' soluzzjonijiet rikostitwiti**

Hekk kif jiġi rikostitwit b' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni, is-suspensjoni ta' Doribax fil-kunjett tista' tinżamm sa siegħa f'temperatura ta' anqas minn 30°C qabel ma tiġi ttrasferita u ddilwita fil-borża tal-infużjoni.

Wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni Doribax mażżuna f'temperatura tal-kamra jew miżmuma fil-frigġ għandhom jitlestew skont il-hinijiet fit-tabella li ġejja:

#### **Il-hin sa meta r-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-infużjoni għal soluzzjonijiet ta' infużjonijiet ta' Doribax għandhom jitlestew**

| Soluzzjoni għall-infużjoni                                      | Soluzzjoni mażżuna f'temperatura tal-kamra | Soluzzjoni mażżuna fi frigġ (2 °C-8 °C) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni      | 12-il siegħa                               | 72 siegħa *                             |
| <sup>+</sup> dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni | 4 sigħat                                   | 24 siegħa*                              |

\* Ladarba mnehhija mill-frigġ, l-infużjonijiet għandhom jitlestew fil-hinijiet ta' stabbiltà tat-temperatura tal-kamra, bil-kundizzjoni li l-hin totali li jinżammu fil-frigġ, il-hin li jiehdu biex jilhqnu t-temperatura tal-kamra u l-hin tal-infużjoni ma jkunux aktar mill-hin ta' stabbiltà meta jkunu fil-frigġ.

<sup>+</sup> Dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux jintuza għal infużjonijiet li jdumu aktar minn siegħa.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għall-hinijiet u s-soluzzjonijiet muriġa fit-tabella t'hawn fuq.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuza immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-kundizzjonijiet u l-hinijiet tal-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2 °C-8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa mill-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Doribax 500 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni doripenem

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Doribax u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Doribax
3. Kif għandek tuża Doribax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Doribax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Doribax u għalxiex jintuża

Doribax fih is-sustanza attiva doripenem. Din hija mediċina antibijotikali taħdem billi toqtol tipi differenti ta' batterji (mikrobi) li jikkawżaw infezzjonijiet f'diversi partijiet tal-ġisem.

Doribax jintuża biex jikkura l-adulti għall-infezzjonijiet li ġejjin:

- Pulmonite (tip ta' infezzjoni serja fis-sider jew fil-pulmun) li inti tista' tiehu mill-isptar jew minn ambjent jixbhu. Dan jinkludi pulmonite li tiehu meta tkun fuq magna li tghinek tiehu n-nifs.
- Infezzjonijiet ikkumplikati fil-parti ta' madwar l-istonku tiegħek (infezzjonijiet addominali).
- Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, inkluż infezzjonijiet fil-kliwi u kaġi li nfixxu fid-demm.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Doribax

##### Tużax Doribax

- Jekk inti allergiku/allergika għal doripenem.
- Jekk inti allergiku għal antibijotiċi oħra bħal penicillins, cephalosporins jew carbapenems (li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet diversi) minhabba li tista' tkun allergiku/allergika wkoll għal Doribax.

Tużax din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Doribax.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tingħata Doribax, u jekk għandek:

- Problemi fil-kliwi. It-tabib jista' jkollu bżonn inaqqasleq id-doża ta' Doribax.
- Dijarea. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea bid-demm qabel, waqt jew wara kura b'Doribax. Dan minhabba li inti jista' jkollok kundizzjoni magħrufa bħala kolite (infjammazzjoni tal-musrana). **Tihux mediċini biex tikkura d-dijarea mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.**
- Disturbi tas-sistema nervuża ċentrali bħal puplesija jew storja ta' aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati waqt kura b'Doribax u antibijotiċi li jaħdmu b'mod simili għal Doribax.

Filwaqt li l-antibijotiċi inkluż Doribax joqtlu ċerti batterji, batterji ohra u moffa jistgħu jkomplu jikbru aktar minn normal. Dan huwa magħruf bħala tkabbir żejjed. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal dan it-tkabbir żejjed u jikkurak jekk ikun meħtieġ.

Doribax m'għandux jittiehed man-nifs minhabba li jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite).

### **Tfal u adolexxenti**

Doribax m'għandux jingħata lit-tfal jew adolexxenti (taħt it-18-il sena) minhabba li m'hemmx informazzjoni biżżejjed biex ikun żgurat li Doribax jista' jintuża mingħajr periklu fit-tfal jew fl-adolesxenti.

### **Mediċini ohra u Doribax**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini tal-hxejjex u dawk mingħajr riċetta. Għid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu:

- **valproic acid jew sodium valproate** (jintuża biex jikkura l-epilessija, disturb bipolar, migranji u skizofrenija)
- **probenecid** (jintuża biex jikkura l-gotta jew livelli għolja ta' aċidu uriku fid-demm).

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tuża Doribax flimkien ma' dawn il-mediċini ohra.

### **Tqala u treddigh**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Doribax jekk:

- Inti tqila jew taħseb li inti tqila. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti għandekx tuża Doribax.
- Inti qed tredda' jew jekk qed tippjana li se tredda'. Ammonti żgħar minn din il-mediċina jistgħu jgħaddu għal tas-sider u dan jista' jaffettwa t-tarbija. Għalhekk, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti għandekx tuża Doribax waqt li qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Doribax x'aktarx li ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

## **3. Kif għandek tuża Doribax**

### **Kemm jingħata Doribax**

- It-tabib tiegħek jiddeċiedi kemm inti għandek bżonn Doribax u għal kemm tul ta' żmien.

### **Adulti (inkluż persuni 'l fuq minn 65 sena)**

- Id-doża tas-soltu hija ta' 500 mg mogħtija kull tmien sigħat. Kull doża tingħata fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat.
- Il-kors tat-trattament is-soltu jdum bejn 5 u 14-il gurnata.
- Jekk inti għandek problemi bil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' Doribax għal 250 mg mogħtija fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat kull tmien sigħat jew kull 12-il siegħa.

### **Kif jingħata Doribax**

Doribax se jiġi ppreparat u jingħatalek minn tabib jew infermier fuq perjodu ta' siegħa jew erba' sigħat bħala infużjoni fil-vina go waħda mill-vini tiegħek (dan xi drabi huwa magħruf bħala "dripp").

### **Jekk tingħata Doribax aktar milli suppost**

Sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu r-raxx. Jekk inti inkwetat/a li ngħatajt Doribax aktar milli suppost tkellem mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek minnufih.

### **Jekk tinsa tuża Doribax**



Jekk inti inkwetat/a li stajt insejt tuża doża ta' Doribax, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek mill-ewwel. Huwa importanti li inti tiehu kura b'Doribax għat-tul ta' żmien li t-tabib ihoss li huwa mehtieg.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tieghek mill-ewwel jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji għax jista' jkun li jkollok bżonn trattament mediku urgenti.

- Nefha f'daqqa waħda f'xufftejk, wiċċek, grizmejk jew ilsienek, raxx, problemi biex tibla' jew biex tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni ta' allergija severa (anafilassi) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda, b'raxx imferrexx fejn il-ġilda titqaxxar u b'infatet fil-halq, fl-għajnejn u fil-parti ġenitali (nekrolisi epidermali tossiku jew sindromu ta' Stevens-Johnson).
- Jekk ikollok dijarea bid-demmm qabel, waqt jew wara l-kura tieghek b'Doribax (*Clostridium difficile* colitis).

##### Effetti sekondarji oħra

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġigh ta' ras

**Effetti sekondarji komuni** (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Raxx, ħakk jew horriqija
- Dijarea.
- Thossok se tirremetti (tqalligh)
- Infjammazzjoni tal-ħajt tal-vina fejn l-infuzjoni fil-vina (jew "dripp") tidhol fil-vina tieghek (flebite)
- Infezzjonijiet bil-moffa f'halqek jew fil-vaġina
- Żieda fil-livell ta' xi wħud mill-enzimi tal-fwied fid-demmm tieghek.

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm li jista' jżid ir-riskju li jkollok tbengil u ħruġ ta' demm
- Tnaqqis fl-ċelloli bojod li jista' jżid ir-riskju tieghek ta' infezzjonijiet
- Aċċessjonijiet

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### 5. Kif taħzen Doribax

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett. L-ewwel żewġ numri jindikaw ix-xahar. It-tieni erba' numri jindikaw is-sena. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Doribax

- Is-sustanza attiva hija doripenem. Kull kunjett fih doripenem monohydrate ekwivalenti għal 500 mg ta' doripenem.

### Kif jidher Doribax u l-kontenut tal-pakkett

Doribax huwa trab kristallin abjad sa abjad jagħti ftit fl-isfar f'kunnett tal-ħgieg. Doribax jiġi f'pakketti ta' 10 kunjetti.

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

#### Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**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 Ατδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:**

Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss.

Doribax huwa rikostitwit imbagħad dilwit aktar qabel l-infuzjoni.

**Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 500 mg għall-infuzjoni bl-użu tal-kunjett ta' 500 mg**

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 500 mg u hawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qiegħda għal infużjoni diretta.
3. Igħed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u zidha fil-borża tal-infużjoni li jew ikun fiha 50 mg jew 100 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u hallat biex tinhall kompletament. Agħti din is-soluzzjoni kollha fil-vina biex tkun tajt doża ta' 500 mg doripenem.

**Il-preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' doża ta' 250 mg għall-infuzjoni bl-użu tal-kunjett ta' 500 mg**

1. Żid 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 500 mg u hawdu biex tiffurma suspensjoni.
2. Ifli s-suspensjoni viżwalment għal xi frak. Nota: is-suspensjoni mhix qieghda għal infużjoni diretta.
3. Iġbed is-suspensjoni permezz ta' siringa u labra u żidha fil-borża tal-infużjoni li ikun fiha 100 ml jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew inkella soluzzjoni ta' dextrose 50 mg/ml (5%) għall-injezzjoni u hallat biex tinhall kompletament.
4. Nehhi 55 ml minn din is-soluzzjoni mill-borża tal-infużjoni u armiha. Agħti s-soluzzjoni kollha li jibqa' bħala infużjoni fil-vina biex tkun tajt doża ta' 250 mg doripenem.

Soluzzjonijiet ta' Doribax għall-infużjoni jistgħu jkunu minn soluzzjonijiet trasparenti bla kulur sa soluzzjonijiet trasparenti u jagħtu ftit fl-isfar. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

#### **Hażna ta' soluzzjonijiet rikostitwiti**

Hekk kif jiġi rikostitwit b' ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni, is-suspensjoni ta' Doribax fil-kunjett tista' tinżamm sa siegħa f'temperatura anqas minn 30°C qabel ma tiġi ttrasferita u ddilwita fil-borża tal-infużjoni.

Wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni Doribax mażżuna f'temperatura tal-kamra jew miżmuma fil-frigġ għandhom jitlestew skont il-hinijiet fit-tabella li ġejja:

#### **Il-hin sa meta r-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-infużjoni għal soluzzjonijiet ta' infużjonijiet ta' Doribax għandhom jitlestew**

| Soluzzjoni għall-infużjoni                                 | Soluzzjoni mażżuna f'temperatura tal-kamra | Soluzzjoni mażżuna fi frigġ (2 °C-8 °C) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni | 12-il siegħa                               | 72 siegħa *                             |
| + dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni       | 4 sigħat                                   | 24 siegħa*                              |

\* Ladarba mnehhija mill-frigġ, l-infużjonijiet għandhom jitlestew fil-hinijiet ta' stabbiltà tat-temperatura tal-kamra, bil-kundizzjoni li l-hin totali li jinżammu fil-frigġ, il-hin li jieħdu biex jilhq u-temperatura tal-kamra u l-hin tal-infużjoni ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2 °C-8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

+ Dextrose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux jintuża għal infużjonijiet li jdumu aktar minn siegħa.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għall-hinijiet u s-soluzzjonijiet murija fit-tabella t'hawn fuq.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-kundizzjonijiet u l-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2 °C-8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa mill-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.