

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doribax 250 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat doripenemonohydraat equivalent aan 250 mg doripenem.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie)

Wit tot lichtgeel, gebroken wit kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doribax is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Nosocomiale pneumonie (waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde infecties van de urinewegen

De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De volgende tabel toont de aanbevolen dosis en toediening per type infectie:

Infectie	Dosis	Frequentie	Infusieduur
Nosocomiale pneumonie, waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie (VAP)	500 mg of 1 g*	om de 8 uur	1 of 4 uur**
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	500 mg	om de 8 uur	1 uur
Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis	500 mg	om de 8 uur	1 uur

* 1 g iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogde renale klaring (voornamelijk bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≥ 150 ml/min) en/of bij infecties als gevolg van niet-fermenterende Gram-negatieve pathogenen (zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.). Dit doseringsschema is gebaseerd op PK/PD gegevens (zie de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

** Gebaseerd op voornamelijk PK/PD-overwegingen, kan een infusieduur van 4 uur geschikter zijn voor infectie met minder gevoelige pathogenen (zie rubriek 5.1). Dit doseringsschema dient eveneens overwogen te worden bij bijzonder ernstige infecties.

Duur van de behandeling

De gebruikelijke duur van een behandeling met doripenem varieert van 5 tot 14 dagen en is afhankelijk van de ernst, de plaats van de infectie, het infecterende pathogeen en de klinische respons van de patiënt. De gebruikelijke behandelduur voor patiënten met nosocomiale pneumonie, waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie, bedraagt 10 tot 14 dagen en ligt voor patiënten geïnfecteerd met niet-fermenterende Gram-negatieve pathogenen (zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.) vaak bij de bovengrens (zie rubriek 5.1).

Doripenem werd in klinische studies gegeven tot maximaal 14 dagen. De veiligheid van langere therapieduur is niet vastgesteld. Na het starten van een intraveneuze behandeling met doripenem kan men pas op een gepaste orale therapie overschakelen ter voltooiing van de behandeling, zodra een klinische verbetering is aangetoond.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig, behalve in geval van een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie *Verminderde nierfunctie* hieronder en rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (d.w.z. de creatinineklaring (CrCl) is > 50 tot ≤ 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig.

Bij patiënten met een matige vermindering van de nierfunctie (CrCl ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min) is de dosis doripenem 250 mg om de 8 uur (zie rubriek 6.6). Bij patiënten met een ernstige vermindering van de nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) is de dosis doripenem 250 mg om de 12 uur (zie rubriek 6.6). Bij patiënten die 1 g iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie voorgeschreven krijgen, dient de dosis op een gelijkaardige manier aangepast te worden (matig verminderde nierfunctie: 500 mg iedere 8 uur; ernstig verminderde nierfunctie: 500 mg iedere 12 uur).

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn en een verhoogde blootstelling aan doripenem en de metaboliet daarvan (doripenem-M-1) te verwachten is, dient Doribax met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Dosering bij dialysepatiënten

De aanbevelingen voor de dosering en toediening van Doribax aan patiënten die een continue niervervangende behandeling ondergaan, staan weergegeven in de onderstaande tabel:

Type CRRT	GFR	Dosis	Frequentie	Infusieduur ^{a,b}	Streefwaarde (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l

CRRT: *continuous renal replacement therapy* (continue niervervangende behandeling); CVVH: *continuous venovenous haemofiltration* (continue venoveneuze hemofiltratie); CVVHDF: *continuous venovenous haemodiafiltration* (continue venoveneuze hemodiafiltratie); MIC: *minimum inhibitory concentration* (minimale inhiberende concentratie); GFR: *glomerular filtration rate* (glomerulaire filtratiesnelheid)

^a Een infusieduur van 4 uur is nodig voor patiënten met acute nierinsufficiëntie op CRRT, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke verhogingen in niet-renale klaring van carbapenems bij patiënten met acute nierinsufficiëntie.

^b Patiënten met een chronisch verminderde nierfunctie op CRRT kunnen worden behandeld met een infusieduur van ofwel 1 uur ofwel 4 uur. Gebaseerd op voornamelijk PK/PD-overwegingen kan een infusieduur van 4 uur geschikter zijn om het percentage tijd dat de plasmaconcentratie van doripenem de minimale inhiberende concentratie overschrijdt (%T > MIC) gedurende het doseringsinterval te maximaliseren (zie rubriek 5.1).

Doseringsaanbevelingen voor pathogenen met een MIC > 1 mg/ml werden niet vastgesteld voor continue niervervangende behandeling vanwege de mogelijkheid tot accumulatie van doripenem en doripenem-M-1-metaboliet (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een continue niervervangende behandeling wordt nauwgezette monitoring van de veiligheid geadviseerd, vanwege de beperkte klinische gegevens en een verwachte toegenomen blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 (zie rubriek 4.4).

Er zijn onvoldoende gegevens voor een aanbeveling over dosisaanpassing bij patiënten behandeld met andere vormen van dialyse (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Geen aanpassing van de dosis nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Doribax bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Doribax moet gereconstitueerd worden en moet vervolgens verder verdund worden (zie rubriek 6.6) alvorens toe te dienen via een intraveneus infuus gedurende een periode van 1 of 4 uur.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere β -lactam antibiotica (bijv. penicillinen of cefalosporinen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij het maken van de keuze om een individuele patiënt met doripenem te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een carbapenem antibacterieel middel, gebaseerd op factoren zoals ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.

Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van het antibacterieel middel en de dosis bij de behandeling van patiënten met laattijdig begonnen ventilatie-geassocieerde pneumonie (> 5 dagen hospitalisatie) en bij andere gevallen van nosocomiale pneumonie waar pathogenen met een verlaagde gevoeligheid worden vermoed of bevestigd, zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp. (zie de rubrieken 4.2 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan aangewezen zijn wanneer *Pseudomonas aeruginosa* infecties vermoed worden of hun betrokkenheid bewezen is in de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1).

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en sporadisch fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) hebben zich voorgedaan bij patiënten behandeld met β -lactam antibiotica. Alvorens een behandeling met Doribax te beginnen, moet zorgvuldig navaag worden gedaan naar een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op andere actieve bestanddelen in deze klasse of op β -lactam antibiotica. Bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis moet Doribax met voorzichtigheid gebruikt worden. In geval van een overgevoeligheidsreactie op doripenem, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en moeten adequate maatregelen worden genomen. Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) vereisen een onmiddellijke spoedbehandeling.

Convulsies

Tijdens behandeling met carbapenems, waaronder doripenem, zijn convulsies gemeld (zie rubriek 4.8). Tijdens klinische studies met doripenem kwamen convulsies het vaakst voor bij patiënten met reeds bestaande centrale zenuwstelselaandoeningen (bijv. beroerte of geschiedenis van convulsies), verstoorde nierfunctie en bij doses groter dan 500 mg.

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis als gevolg van *Clostridium difficile* is gemeld met Doribax en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van Doribax (zie rubriek 4.8).

Overgroei van niet-gevoelige bacteriën

Toediening van doripenem, evenals van andere antibiotica, is geassocieerd met de groei en selectie van stammen met verminderde gevoeligheid. Patiënten dienen tijdens de behandeling zorgvuldig te worden gecontroleerd. In geval van superinfectie dienen gepaste maatregelen te worden genomen. Langdurig gebruik van Doribax moet worden vermeden.

Geneesmiddelinteractie met valproïnezuur

De gelijktijdige toediening van doripenem en valproïnezuur/natriumvalproaat dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Pneumonitis bij gebruik via inhalatie

Bij gebruik van Doribax in de onderzoeksfase via inhalatie, trad pneumonitis op. Daarom mag doripenem niet via die route worden toegediend.

Continue niervervangende behandeling

De blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 bij patiënten met een continue niervervangende behandeling kan verhoogd zijn tot niveaus waarvan momenteel geen *in vivo* veiligheidsgegevens beschikbaar zijn. De metaboliet heeft niet de beoogde farmacologische activiteit maar andere mogelijke farmacologische effecten zijn niet bekend. Daarom wordt nauwgezette monitoring van de veiligheid geadviseerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Beschrijving van de patiëntenpopulatie die in klinische studies is behandeld

In twee klinische studies van patiënten met een nosocomiale pneumonie (N=979) had 60% van de klinisch evalueerbare, met Doribax behandelde patiënten een ventilatie-geassocieerde pneumonie (VAP). 50% van deze patiënten had een laatstijdig begonnen VAP (gedefinieerd als zich voordoeend na vijf dagen beademing), 54% had een APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II-score > 15 en 32% ontving tegelijkertijd aminoglycosides (76% gedurende meer dan 3 dagen).

In twee klinische studies met patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties (N=962) was de appendix de meest frequente anatomische plaats van de infectie bij microbiologisch evalueerbare patiënten behandeld met Doribax (62%). 51% van deze patiënten had bij het begin van de studie een veralgemeende peritonitis. Andere infectiebronnen waren perforatie van het colon (20%), gecompliceerde cholecystitis (5%) en infecties op andere plaatsen (14%). 11% van de patiënten had aanvankelijk een APACHE II-score > 10; 9,5% had postoperatieve infecties; 27% had enkelvoudige of multipale intra-abdominale abcessen en 4% had een gelijktijdige bacteriëmie bij aanvang van de studie.

In twee klinische studies met patiënten met gecompliceerde urineweginfecties (N=1.179) vertoonde 52% van de microbiologisch evalueerbare, met Doribax behandelde patiënten een gecompliceerde infectie van de lagere urinewegen en 48% had een pyelonefritis, waarvan 16% met complicaties. Over het geheel genomen had 54% van de patiënten bij aanvang van de studie een persisterende complicatie, 9% had een gelijktijdige bacteriëmie en 23% was geïnfecteerd met een voor levofloxacin resistent uropathogeen organisme.

De ervaring bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten die immuunsuppressieve therapie krijgen en bij patiënten met ernstige neutropenie is beperkt, aangezien deze populatie was uitgesloten van de fase-III-studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omzetting van doripenem gebeurt weinig tot niet via cytochroom P450 (CYP450). Op basis van *in-vitro* studies wordt niet verwacht dat doripenem de activiteit van CYP-450 zal remmen of induceren. Daarom worden geen CYP450-gerelateerde geneesmiddeleninteracties verwacht (zie rubriek 5.2).

Bij een gelijktijdige toediening van doripenem en valproïnezuur werd een significante daling van de serumconcentraties van valproïnezuur onder de therapeutische marge aangetoond. De verlaagde valproïnezuurspiegels kunnen leiden tot een ontoereikende controle van de aanvallen. Na gelijktijdige toediening van valproïnezuur en doripenem in een interactiestudie waren de serumconcentraties van valproïnezuur duidelijk verlaagd (AUC gereduceerd met 63%). De interactie trad snel op. Aangezien de patiënten slechts 4 doseringen doripenem kregen toegediend, kan een verdere daling van de serumconcentraties van valproïnezuur bij langer durende gelijktijdige toediening niet worden uitgesloten. Verlagen in valproïnezuurspiegels werden eveneens gerapporteerd bij gelijktijdige

toediening met andere carbapenems, waarbij een vermindering van 60-100% in serumconcentraties van valproïnezuur bereikt wordt over een periode van ongeveer 2 dagen. Derhalve dienen alternatieve antibacteriële of aanvullende anti-epileptische behandelingen te worden overwogen.

Probenecid concurreert met doripenem aangaande de renale tubulaire secretie en vermindert de renale klaring van doripenem. In een interactiestudie steeg de gemiddelde AUC van doripenem met 75% na gelijktijdige toediening met probenecid. Daarom wordt gelijktijdige toediening van probenecid met Doribax ontraden. Een interactie met andere geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden geëlimineerd kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens met doripenem bij zwangerschap. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de partus of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Doribax mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij in geval van duidelijke noodzaak.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doripenem in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een studie bij ratten heeft aangetoond dat doripenem en zijn metaboliet aanwezig zijn in de melk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Doribax moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot mogelijke effecten van behandeling met doripenem op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Intraveneuze toediening van doripenem had geen ongewenste effecten op de algemene vruchtbaarheid van behandelde mannelijke en vrouwelijke ratten of op de postnatale ontwikkeling en voortplanting van de nakomelingen bij doses tot 1 g/kg/dag (gebaseerd op AUC, minstens gelijk aan de blootstelling bij mensen bij een dosis van 500 mg om de 8 uur toegediend).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Doribax op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van gemelde bijwerkingen wordt geen invloed van Doribax op het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen verwacht.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij 3.142 volwassen patiënten (waarvan 1.817 behandeld met Doribax) geëvalueerd op veiligheid in fase-II- en fase-III-klinische studies, was de incidentie van bijwerkingen met Doribax 500 mg om de 8 uur 32%. Over het geheel genomen werd Doribax bij 0,1% van de patiënten stopgezet wegens bijwerkingen. Bijwerkingen die aanleiding gaven tot het stopzetten van een behandeling met Doribax waren nausea (0,1%), diarree (0,1%), pruritus (0,1%), schimmelinfecties van de vulva (0,1%), toegenomen leverenzymen (0,2%) en rash (0,2%). De meest frequente bijwerkingen waren hoofdpijn (10%), diarree (9%) en nausea (8%).

Het veiligheidsprofiel bij ongeveer 500 patiënten die 1 g Doribax iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie toegediend kregen in fase I, II en III klinische studies was consistent met het veiligheidsprofiel voor patiënten die 500 mg iedere 8 uur toegediend kregen.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen geïdentificeerd tijdens klinische studies en postmarketing-ervaring met Doribax zijn opgenomen in de onderstaande lijst, ingedeeld naar frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt

gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in dalende orde van ernst.

Bijwerkingen in klinische studies en postmarketing-ervaring met Doribax	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: orale candidiase, schimmelinfectie van de vulva
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: trombocytopenie, neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.4) Niet bekend: anafylaxie (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn Soms: convulsies (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Vaak: flebitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: nausea, diarree Soms: colitis met <i>C. difficile</i> (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak: stijging van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: pruritus, rash Niet bekend: toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom

4.9 Overdosering

In een fase-I-studie bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 tot 14 dagen om de 8 uur een infuus van 1 uur met doripenem 2 g kregen toegediend, kwam rash zeer vaak voor (5 van de 8 proefpersonen). De rash verdween binnen 10 dagen nadat de toediening van doripenem was gestopt.

In geval van een overdosering moet de toediening van Doribax worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen tot eliminatie via de nier plaatsvindt. Doribax kan door een continue niervervangende behandeling of door hemodialyse verwijderd worden (zie rubriek 5.2). Er is echter geen informatie beschikbaar over het gebruik van deze behandelingen voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenem-antibiotica, ATC code: J01DH04.

Werkingsmechanisme

Doripenem is een synthetisch carbapenem-antibacterieel middel.

Doripenem oefent zijn bactericide activiteit uit door inhibitie van de biosynthese van de bacteriecelwand. Doripenem inactieveert verschillende essentiële penicilline-bindende eiwitten (PBP's) met als gevolg een inhibitie van de synthese van de celwand gevolgd door celdood.

In vitro vertoonde doripenem weinig neiging om andere antibacteriële middelen te antagoneren of erdoor geantagoneerd te worden. Een additieve activiteit of een zwakke synergie met amikacine en levofloxacin werd waargenomen bij *Pseudomonas aeruginosa* en met daptomycine, linezolid, levofloxacin en vancomycine bij Gram-positieve bacteriën.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Net als met andere β -lactam antibiotica, is in preklinische farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) studies gebleken dat de tijd dat de plasmaconcentratie van doripenem hoger is dan de

minimale inhiberende concentratie (%T>MIC) van het infecterende organisme het best correleert met de werkzaamheid. Monte Carlo-simulaties op basis van de gevoeligheidsresultaten van pathogenen uit de voltooide fase-III-studies en populatie-PK-gegevens geven aan dat de %T>MIC-streefwaarde van 35% bij meer dan 90% van de patiënten met nosocomiale pneumonie, gecompliceerde urineweginfecties en gecompliceerde intra-abdominale infecties werd bereikt, bij alle nierfunctieklassen.

Het verlengen van de infusieduur van doripenem tot 4 uur maximaliseert de waarde van %T>MIC voor een gegeven dosis en is de basis voor de optie van het toedienen van een infuus van 4 uur bij patiënten met nosocomiale pneumonie waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie. Bij ernstig zieke patiënten of patiënten met een verminderde immuniteit kan een infusieduur van 4 uur meer geschikt zijn indien de MIC van doripenem voor de gekende of vermoede pathog(e)en(en) > 0,5 mg/l blijkt of verwacht wordt te zijn. Dit om bij minstens 95% van de patiënten 50% T>MIC te bereiken (zie rubriek 4.2). Monte Carlo-simulaties ondersteunden het toedienen van infusen van 500 mg gedurende 4 uur om de 8 uur bij patiënten met een normale nierfunctie voor doelpathogenen met een MIC ≤ 4 mg/l voor doripenem.

Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentiemechanismen van belang voor doripenem zijn inactivatie van het werkzame bestanddeel door carbapenem-hydrolyserende enzymen, mutante of verworven PBP's, verminderde permeabiliteit van de buitenmembraan en actieve efflux. Doripenem is bestand tegen hydrolyse door de meeste β-lactamasen, zoals penicillinasen en cefalosporinasen geproduceerd door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met uitzondering van de betrekkelijk zeldzame carbapenem-hydrolyserende β-lactamasen. Species die resistent zijn voor andere carbapenems vertonen over het algemeen co-resistentie voor doripenem. Methicilline-resistente stafylokokken dienen steeds als resistent voor doripenem te worden beschouwd. Net als andere antibiotica, waaronder carbapenems, blijkt doripenem resistente bacteriële stammen te selecteren.

Drempelwaarden

Drempelwaarden voor de Minimale Inhiberende Concentratie (MIC), vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn als volgt:

Niet speciesgerelateerd	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafylokokken	afgeleid uit de drempelwaarde van methicilline
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. behalve <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokokken	'ongeschikt doel'
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	onvoldoende bewijs
Anaeroben	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ en $R > 1 \text{ mg/l}$

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het middel tegen ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

Gelocaliseerde clusters van infecties met carbapenem-resistente organismen zijn in de Europese Unie gemeld. De onderstaande informatie geeft slechts benaderende richtlijnen over de kans dat het micro-organisme al dan niet gevoelig zal zijn voor doripenem.

Vaak gevoelige stammen:

Gram-positieve aeroben

*Enterococcus faecalis**^s
Staphylococcus aureus (alleen methicillinegevoelige stammen)*[^]
Staphylococcus spp. (alleen methicillinegevoelige stammen)[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Gram-negatieve aeroben

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

Anaeroben

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

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:

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

Inherent resistente organismen:

Gram-positieve aeroben

Enterococcus faecium

Gram-negatieve aeroben

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* soorten waartegen in klinische studies activiteit is aangetoond

^s soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

⁺ soorten met >50% verworven resistentie in één of meer Lidstaten

[^] alle methicillineresistente stafylokokken moeten worden beschouwd als resistent tegen doripenem

Gegevens uit klinische studies

Ventilatie-geassocieerde pneumonie

Een studie met 233 patiënten met laattijdig begonnen VAP kon de non-inferioriteit van een studiebehandeling bestaande uit een 7-daagse kuur met doripenem (1 gram iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie) in vergelijking met een 10-daagse kuur met imipenem/cilastatine (1 gram iedere 8 uur via een 1 uur durende infusie) niet aantonen. Bovendien was het toegestaan dat patiënten specifieke adjuvanstherapieën kregen. De studie werd vroegtijdig gestopt op aanbeveling van een onafhankelijke datamonitoringcommissie. Het percentage klinische genezing op het einde van het behandelingsbezoek op dag 10 was numeriek lager voor de personen in de doripenem-arm van de primaire microbiologische *intent-to-treat* (MITT)-analyse (45,6% versus 56,8%; 95%-BI: -26,3%; 3,8%) en van de co-primaire microbiologisch evalueerbare (ME)-analyse (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95%-BI: -34,7%; 0,8%). De algehele mortaliteit, alle oorzaken gecombineerd, was na 28 dagen in de MITT-analyse numeriek hoger voor personen behandeld met doripenem (21,5% versus 14,8%; 95%-BI: -5,0%; 18,5%). Het verschil in percentage klinische genezing tussen doripenem en imipenem/cilastatine was groter bij patiënten met een APACHE score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) en bij patiënten geïnfecteerd met *Pseudomonas aeruginosa* (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van doripenem bij gezonde proefpersonen in studies na toediening van 500 mg in 1 uur zijn resp. ongeveer 23 $\mu\text{g/ml}$ en 36 $\mu\text{g.h/ml}$. De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van doripenem bij gezonde proefpersonen in studies na toediening van 500 mg en 1 g in 4 uur zijn resp. ongeveer 8 $\mu\text{g/ml}$ en 17 $\mu\text{g/ml}$, en 34 $\mu\text{g.h/ml}$ en 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Er is geen accumulatie van doripenem na herhaald intraveneus infuus van 500 mg of 1 g toegediend om de 8 uur gedurende 7 tot 10 dagen bij personen met een normale nierfunctie.

Na één enkele dosis via een infuus van 4 uur bij volwassenen met cystische fibrose is de farmacokinetiek van doripenem consistent met die bij volwassenen zonder cystische fibrose. Adequate en goed gecontroleerde studies om de veiligheid en werkzaamheid van doripenem vast te stellen bij patiënten met cystische fibrose werden niet uitgevoerd.

Distributie

De gemiddelde binding van doripenem aan plasma-eiwitten was ongeveer 8,1% en is onafhankelijk van de plasmaconcentraties. Het distributievolume bij steady-state is ongeveer 16,8 l, vergelijkbaar met het extracellulaire vochtvolume bij de mens. Doripenem penetreert goed in verschillende lichaamsvochten en weefsels zoals het baarmoederweefsel, het retroperitoneale vocht, prostaatweefsel, galblaasweefsel en urine.

Biotransformatie

Omzetting van doripenem tot een microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ringstructuur gebeurt hoofdzakelijk via dehydropeptidase-I. Doripenem wordt nauwelijks tot niet omgezet door Cytochroom-P-450 (CYP450)-enzymen. In *in-vitro*-studies is vastgesteld dat doripenem de activiteit van de CYP-isovormen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 niet inhibeert of induceert.

Eliminatie

Doripenem wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden. De gemiddelde terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd van doripenem is bij gezonde jonge volwassenen ongeveer 1 uur en de plasmaklaring is ongeveer 15,9 l/uur. De gemiddelde nierklaring is 10,3 l/uur. De hoogte van deze waarde, samen met de significante vermindering van de eliminatie van doripenem bij gelijktijdige toediening van probenecid, wijst erop dat doripenem glomerulaire filtratie, tubulaire secretie en reabsorptie ondergaat. Bij gezonde jonge volwassenen werd van een enkele dosis van 500 mg Doribax, 71% van de dosis in de urine teruggevonden, als onveranderde actieve substantie en 15% als metaboliet met geopende ringstructuur. Na de toediening van een enkele dosis van 500 mg radioactief gemerkt doripenem aan gezonde jonge volwassenen, werd minder dan 1% van de totale radioactiviteit in de feces teruggevonden. De farmacokinetiek van doripenem is lineair over een dosisbereik van

500 mg tot 2 g bij intraveneuze infusie gedurende 1 uur, en van 500 mg tot 1 g bij intraveneuze infusie gedurende 4 uur.

Verminderde nierfunctie

Na een enkele dosis van 500 mg Doribax steeg de AUC van doripenem met een factor 1,6; 2,8 en 5,1 bij patiënten met resp. een lichte (CrCl 51-79 ml/min), matige (CrCl 31-50 ml/min) en ernstige (CrCl $\leq$ 30 ml/min) vermindering van de nierfunctie, vergeleken met gezonde proefpersonen in dezelfde leeftijdsgroep met een normale nierfunctie (CrCl $>$ 80 ml/min). Er wordt verwacht dat de AUC van de microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ringstructuur (doripenem-M-1) bij patiënten met een ernstige vermindering van de nierfunctie duidelijk verhoogd is ten opzichte van gezonde mensen. Een aanpassing van de dosis is noodzakelijk bij patiënten met een matige en ernstige vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Aanpassing van de dosering van Doribax is noodzakelijk bij patiënten die een continue niervervangende behandeling krijgen (zie rubriek 4.2). In een studie waarin 12 personen met een terminale nierziekte een eenmalige dosis van 500 mg doripenem kregen in de vorm van een i.v. infuus van 1 uur, waren de systemische blootstellingen aan doripenem en doripenem-M-1 verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen. De hoeveelheid doripenem en doripenem-M-1 die tijdens een CVVH-sessie van 12 uur werd geëlimineerd, was respectievelijk ongeveer 28 en 10% van de dosis en tijdens een CVVHDF-sessie van 12 uur respectievelijk ongeveer 21 en 8% van de dosis. Er zijn doseringsaanbevelingen voor patiënten met een continue niervervangende behandeling ontwikkeld om vergelijkbare systemische blootstellingen te bereiken als proefpersonen met een normale nierfunctie die 500 mg doripenem krijgen in een infuus van 1 uur, om de concentraties doripenem gedurende minstens 35% van het doseringsinterval boven de minimale inhiberende concentratie van 1 mg/l te houden en om de blootstellingen aan doripenem en de metaboliet doripenem-M-1 lager te houden dan die waargenomen met een infuus van 1 uur van 1 gram doripenem om de 8 uur bij gezonde proefpersonen. Deze doseringsaanbevelingen werden afgeleid door de gegevens van personen met terminale nierziekte die een continue niervervangende behandeling kregen in een model te brengen waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke verhogingen in niet-renale klaring van carbapenems bij patiënten met acute nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een chronische vermindering van de nierfunctie. Doripenem-M-1 werd langzaam geëlimineerd in de patiëntengroep en de halfwaardetijd (en de AUC) werd niet bevredigend vastgesteld. Daarom kan het niet worden uitgesloten dat de blootstelling verkregen bij patiënten die een continue niervervangende behandeling krijgen hoger zal zijn dan geschat en derhalve hoger dan de blootstellingen aan de metaboliet waargenomen met een infuus van 1 uur met 1 gram doripenem om de 8 uur bij gezonde proefpersonen. De consequenties *in vivo* van de verhoogde blootstellingen aan de metaboliet zijn niet bekend aangezien gegevens over de farmacologische activiteit ontbreken, met uitzondering van de antimicrobiële activiteit (zie rubriek 4.4). Indien de dosis van doripenem wordt verhoogd tot boven de aanbevolen dosis voor continue niervervangende behandeling, is de systemische blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 zelfs nog meer verhoogd. De klinische consequenties van een dergelijke verhoging in blootstelling zijn niet bekend.

De systemische blootstellingen aan doripenem en doripenem-M-1 zijn bij patiënten met terminale nierziekte behandeld met hemodialyse aanzienlijk hoger vergeleken met gezonde proefpersonen. In een studie waarin zes personen met een terminale nieraandoening één enkele dosis van 500 mg doripenem in een i.v. infuus kregen, werd tijdens een 4 uur durende hemodialysesessie een hoeveelheid doripenem en doripenem-M-1 geëlimineerd van respectievelijk ongeveer 46 en 6% van de dosis. Er is onvoldoende informatie om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen bij patiënten met intermitterende hemodialyse of andere dialysemethodes dan continue niervervangende behandeling (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van doripenem bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn niet vastgesteld. Aangezien doripenem geen omzetting in de lever lijkt te ondergaan, zullen de farmacokinetische eigenschappen van doripenem waarschijnlijk niet beïnvloed worden door vermindering van de leverfunctie.

Ouderen

De invloed van de leeftijd op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd geëvalueerd bij gezonde oudere mannen en vrouwen (leeftijd 66-84 jaar). De AUC van doripenem was bij oudere volwassenen 49% hoger dan bij jonge volwassenen. Deze veranderingen werden hoofdzakelijk toegeschreven aan leeftijdsgebonden veranderingen in de nierfunctie. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis vereist, behalve in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Het effect van het geslacht op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd bij gezonde mannen en vrouwen geëvalueerd. De AUC van doripenem was bij vrouwen 13% hoger dan bij mannen. Een dosisaanpassing op basis van het geslacht wordt niet aanbevolen.

Ras

Het effect van het ras op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd onderzocht in een analyse van de populatiefarmacokinetiek. Er werd geen significant verschil waargenomen in de gemiddelde klaring van doripenem tussen rassen, zodat geen aanpassing van de dosis op basis van het ras wordt aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. Gezien de opzet van de toxiciteitsstudies met herhaalde toediening en verschillen tussen dieren en mensen in farmacokinetiek, was continue blootstelling van de dieren in deze studies echter niet gewaarborgd.

Er werd geen reproductietoxiciteit waargenomen in studies die werden uitgevoerd met ratten en konijnen. Deze studies zijn echter van beperkte betekenis aangezien ze werden uitgevoerd met eenmalige dagelijkse toediening, leidend tot minder dan één tiende van de dagelijkse blootstellingsduur aan doripenem bij de dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.3.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Bewaring van gereconstitueerde oplossingen: bij reconstitutie met steriel water voor injectie of met natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie, kan de suspensie van Doribax bij een temperatuur van minder dan 30 °C tot 1 uur in de flacon bewaard worden vóór het overbrengen en verdunnen in de infuuszak.

Na verdunning in de infuuszak moet het infuus van Doribax, bewaard bij kamertemperatuur of gekoeld, worden voltooid en toegediend binnen de tijden in de onderstaande tabel.

Tijd waarbinnen het voltooiën van de reconstitutie, de verdunning en het infuus van Doribax infuusoplossingen moet gebeuren

Infuusoplossing	Oplossing bewaard bij kamertemperatuur	Oplossing bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C)
natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie	12 uur	72 uur*
+ dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie	4 uur	24 uur*

* Nadat de suspensie uit de koelkast is gehaald, moet het infuus voltooid worden binnen de tijd dat de oplossing stabiel blijft bij kamertemperatuur, mits de totale tijd in de koelkast, de tijd tot het bereiken van kamertemperatuur en de infusietijd samen de tijd van stabiliteit bij koeling niet overschrijden.

+ Dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie dient niet te worden gebruikt voor infusen die langer duren dan 1 uur.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor de tijden en oplossingen weergegeven in de bovenstaande tabel.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normalerwijze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunding in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsgevonden hebben.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en voor infuusoplossingen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml flacons van helder type I glas.

Het geneesmiddel wordt geleverd in dozen met 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Doribax moet gereconstitueerd worden en vervolgens verder verdund worden voor het infuus.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 250 mg met de flacon van 250 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie toe aan de flacon van 250 mg en schud om een suspensie te vormen.
2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 50 ml of 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen. Infundeer de volledige oplossing om een dosis van 250 mg doripenem toe te dienen.

Doribax infuusoplossingen zijn heldere oplossingen en kunnen van kleur variëren van kleurloos tot licht gelig. Kleurvariaties binnen dit gebied hebben geen invloed op de activiteit van het product.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/467/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doribax 500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat doripenemonohydraat equivalent aan 500 mg doripenem.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie)

Wit tot lichtgeel, gebroken wit kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doribax is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Nosocomiale pneumonie (waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde infecties van de urinewegen

De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De volgende tabel toont de aanbevolen dosis en toediening per type infectie:

Infectie	Dosis	Frequentie	Infusieduur
Nosocomiale pneumonie, waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie (VAP)	500 mg of 1 g*	om de 8 uur	1 of 4 uur**
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	500 mg	om de 8 uur	1 uur
Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis	500 mg	om de 8 uur	1 uur

* 1 g iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogde renale klaring (voornamelijk bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≥ 150 ml/min) en/of bij infecties als gevolg van niet-fermenterende Gram-negatieve pathogenen (zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.). Dit doseringsschema is gebaseerd op PK/PD gegevens (zie de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

** Gebaseerd op voornamelijk PK/PD-overwegingen, kan een infusieduur van 4 uur geschikt zijn voor infectie met minder gevoelige pathogenen (zie rubriek 5.1). Dit doseringsschema dient eveneens overwogen te worden bij bijzonder ernstige infecties.

Duur van de behandeling

De gebruikelijke duur van een behandeling met doripenem varieert van 5 tot 14 dagen en is afhankelijk van de ernst, de plaats van de infectie, het infecterende pathogeen en de klinische respons van de patiënt. De gebruikelijke behandelduur voor patiënten met nosocomiale pneumonie, waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie, bedraagt 10 tot 14 dagen en ligt voor patiënten geïnfecteerd met niet-fermenterende Gram-negatieve pathogenen (zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.) vaak bij de bovengrens (zie rubriek 5.1).

Doripenem werd in klinische studies gegeven tot maximaal 14 dagen. De veiligheid van langere therapieduur is niet vastgesteld. Na het starten van een intraveneuze behandeling met doripenem kan men pas op een gepaste orale therapie overschakelen ter voltooiing van de behandeling, zodra een klinische verbetering is aangetoond.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig, behalve in geval van een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie *Verminderde nierfunctie* hieronder en rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (d.w.z. de creatinineklaring (CrCl) is > 50 tot ≤ 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig.

Bij patiënten met een matige vermindering van de nierfunctie (CrCl ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min) is de dosis doripenem 250 mg om de 8 uur (zie rubriek 6.6). Bij patiënten met een ernstige vermindering van de nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) is de dosis doripenem 250 mg om de 12 uur (zie rubriek 6.6). Bij patiënten die 1 g iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie voorgeschreven krijgen, dient de dosis op een gelijkaardige manier aangepast te worden (matig verminderde nierfunctie: 500 mg iedere 8 uur; ernstig verminderde nierfunctie: 500 mg iedere 12 uur).

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn en een verhoogde blootstelling aan doripenem en de metaboliet daarvan (doripenem-M-1) te verwachten is, dient Doribax met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Dosering bij dialysepatiënten

De aanbevelingen voor de dosering en toediening van Doribax aan patiënten die een continue niervervangende behandeling ondergaan, staan weergegeven in de onderstaande tabel:

Type CRRT	GFR	Dosis	Frequentie	Infusieduur ^{a,b}	Streefwaarde (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	om de 12 uur	4 uur	≤ 1 mg/l

CRRT: *continuous renal replacement therapy* (continue niervervangende behandeling); CVVH: *continuous venovenous haemofiltration* (continue venoveneuze hemofiltratie); CVVHDF: *continuous venovenous haemodiafiltration* (continue venoveneuze hemodiafiltratie); MIC: *minimum inhibitory concentration* (minimale inhiberende concentratie); GFR: *glomerular filtration rate* (glomerulaire filtratiesnelheid)

^a Een infusieduur van 4 uur is nodig voor patiënten met acute nierinsufficiëntie op CRRT, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke verhogingen in niet-renale klaring van carbapenems bij patiënten met acute nierinsufficiëntie.

^b Patiënten met een chronisch verminderde nierfunctie op CRRT kunnen worden behandeld met een infusieduur van ofwel 1 uur ofwel 4 uur. Gebaseerd op voornamelijk PK/PD-overwegingen kan een infusieduur van 4 uur geschikter zijn om het percentage tijd dat de plasmaconcentratie van doripenem de minimale inhiberende concentratie overschrijdt (%T > MIC) gedurende het doseringsinterval te maximaliseren (zie rubriek 5.1).

Doseringsaanbevelingen voor pathogenen met een MIC > 1 mg/ml werden niet vastgesteld voor continue niervervangende behandeling vanwege de mogelijkheid tot accumulatie van doripenem en doripenem-M-1-metaboliet (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een continue niervervangende behandeling wordt nauwgezette monitoring van de veiligheid geadviseerd, vanwege de beperkte klinische gegevens en een verwachte toegenomen blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 (zie rubriek 4.4).

Er zijn onvoldoende gegevens voor een aanbeveling over dosisaanpassing bij patiënten behandeld met andere vormen van dialyse (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Geen aanpassing van de dosis nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Doribax bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Doribax moet gereconstitueerd worden en moet vervolgens verder verdund worden (zie rubriek 6.6) alvorens toe te dienen via een intraveneus infuus gedurende een periode van 1 of 4 uur.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere β -lactam antibiotica (bijv. penicillinen of cefalosporinen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij het maken van de keuze om een individuele patiënt met doripenem te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een carbapenem antibacterieel middel, gebaseerd op factoren zoals ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.

Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van het antibacterieel middel en de dosis bij de behandeling van patiënten met laattijdig begonnen ventilatie-geassocieerde pneumonie (> 5 dagen hospitalisatie) en bij andere gevallen van nosocomiale pneumonie waar pathogenen met een verlaagde gevoeligheid worden vermoed of bevestigd, zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp. (zie de rubrieken 4.2 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan aangewezen zijn wanneer *Pseudomonas aeruginosa* infecties vermoed worden of hun betrokkenheid bewezen is in de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1).

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en sporadisch fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) hebben zich voorgedaan bij patiënten behandeld met β -lactam antibiotica. Alvorens een behandeling met Doribax te beginnen, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op andere actieve bestanddelen in deze klasse of op β -lactam antibiotica. Bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis moet Doribax met voorzichtigheid gebruikt worden. In geval van een overgevoeligheidsreactie op doripenem, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en moeten adequate maatregelen worden genomen. Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) vereisen een onmiddellijke spoedbehandeling.

Convulsies

Tijdens behandeling met carbapenems, waaronder doripenem, zijn convulsies gemeld (zie rubriek 4.8). Tijdens klinische studies met doripenem kwamen convulsies het vaakst voor bij patiënten met reeds bestaande centrale zenuwstelselaandoeningen (bijv. beroerte of geschiedenis van convulsies), verstoorde nierfunctie en bij doses groter dan 500 mg.

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis als gevolg van *Clostridium difficile* is gemeld met Doribax en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van Doribax (zie rubriek 4.8).

Overgroei van niet-gevoelige bacteriën

Toediening van doripenem, evenals van andere antibiotica, is geassocieerd met de groei en selectie van stammen met verminderde gevoeligheid. Patiënten dienen tijdens de behandeling zorgvuldig te

worden gecontroleerd. In geval van superinfectie dienen gepaste maatregelen te worden genomen. Langdurig gebruik van Doribax moet worden vermeden.

Geneesmiddelinteractie met valproïnezuur

De gelijktijdige toediening van doripenem en valproïnezuur/natriumvalproaat dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Pneumonitis bij gebruik via inhalatie

Bij gebruik van Doribax in de onderzoeksfase via inhalatie, trad pneumonitis op. Daarom mag doripenem niet via die route worden toegediend.

Continue niervervangende behandeling

De blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 bij patiënten met een continue niervervangende behandeling kan verhoogd zijn tot niveaus waarvan momenteel geen *in vivo* veiligheidsgegevens beschikbaar zijn. De metaboliet heeft niet de beoogde farmacologische activiteit maar andere mogelijke farmacologische effecten zijn niet bekend. Daarom wordt nauwgezette monitoring van de veiligheid geadviseerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Beschrijving van de patiëntenpopulatie die in klinische studies is behandeld

In twee klinische studies van patiënten met een nosocomiale pneumonie (N=979) had 60% van de klinisch evalueerbare, met Doribax behandelde patiënten een ventilatie-geassocieerde pneumonie (VAP). 50% van deze patiënten had een laattijdig begonnen VAP (gedefinieerd als zich voordoend na vijf dagen beademing), 54% had een APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II-score > 15 en 32% ontving tegelijkertijd aminoglycosides (76% gedurende meer dan 3 dagen).

In twee klinische studies met patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties (N=962) was de appendix de meest frequente anatomische plaats van de infectie bij microbiologisch evalueerbare patiënten behandeld met Doribax (62%). 51% van deze patiënten had bij het begin van de studie een veralgemeende peritonitis. Andere infectiebronnen waren perforatie van het colon (20%), gecompliceerde cholecystitis (5%) en infecties op andere plaatsen (14%). 11% van de patiënten had aanvankelijk een APACHE II-score > 10; 9,5% had postoperatieve infecties; 27% had enkelvoudige of multiple intra-abdominale abcessen en 4% had een gelijktijdige bacteriëmie bij aanvang van de studie.

In twee klinische studies met patiënten met gecompliceerde urineweginfecties (N=1.179) vertoonde 52% van de microbiologisch evalueerbare, met Doribax behandelde patiënten een gecompliceerde infectie van de lagere urinewegen en 48% had een pyelonefritis, waarvan 16% met complicaties. Over het geheel genomen had 54% van de patiënten bij aanvang van de studie een persisterende complicatie, 9% had een gelijktijdige bacteriëmie en 23% was geïnfecteerd met een voor levofloxacin resistent uropathogeen organisme.

De ervaring bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten die immuunsuppressieve therapie krijgen en bij patiënten met ernstige neutropenie is beperkt, aangezien deze populatie was uitgesloten van de fase-III-studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omzetting van doripenem gebeurt weinig tot niet via cytochroom P450 (CYP450). Op basis van *in-vitro* studies wordt niet verwacht dat doripenem de activiteit van CYP-450 zal remmen of induceren. Daarom worden geen CYP450-gerelateerde geneesmiddeleninteracties verwacht (zie rubriek 5.2).

Bij een gelijktijdige toediening van doripenem en valproïnezuur werd een significante daling van de serumconcentraties van valproïnezuur onder de therapeutische marge aangetoond. De verlaagde valproïnezuurspiegels kunnen leiden tot een ontoereikende controle van de aanvallen. Na gelijktijdige toediening van valproïnezuur en doripenem in een interactiestudie waren de serumconcentraties van valproïnezuur duidelijk verlaagd (AUC gereduceerd met 63%). De interactie trad snel op. Aangezien de patiënten slechts 4 doseringen doripenem kregen toegediend, kan een verdere daling van de

serumconcentraties van valproïnezuur bij langer durende gelijktijdige toediening niet worden uitgesloten. Verlagen in valproïnezuurspiegels werden eveneens gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met andere carbapenems, waarbij een vermindering van 60-100% in serumconcentraties van valproïnezuur bereikt wordt over een periode van ongeveer 2 dagen. Derhalve dienen alternatieve antibacteriële of aanvullende anti-epileptische behandelingen te worden overwogen.

Probenecid concurreert met doripenem aangaande de renale tubulaire secretie en vermindert de renale klaring van doripenem. In een interactiestudie steeg de gemiddelde AUC van doripenem met 75% na gelijktijdige toediening met probenecid. Daarom wordt gelijktijdige toediening van probenecid met Doribax ontraden. Een interactie met andere geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden geëlimineerd kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens met doripenem bij zwangerschap. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de partus of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Doribax mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij in geval van duidelijke noodzaak.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doripenem in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een studie bij ratten heeft aangetoond dat doripenem en zijn metaboliet aanwezig zijn in de melk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Doribax moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot mogelijke effecten van behandeling met doripenem op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Intraveneuze toediening van doripenem had geen ongewenste effecten op de algemene vruchtbaarheid van behandelde mannelijke en vrouwelijke ratten of op de postnatale ontwikkeling en voortplanting van de nakomelingen bij doses tot 1 g/kg/dag (gebaseerd op AUC, minstens gelijk aan de blootstelling bij mensen bij een dosis van 500 mg om de 8 uur toegediend).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Doribax op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van gemelde bijwerkingen wordt geen invloed van Doribax op het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen verwacht.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij 3.142 volwassen patiënten (waarvan 1.817 behandeld met Doribax) geëvalueerd op veiligheid in fase-II- en fase-III-klinische studies, was de incidentie van bijwerkingen met Doribax 500 mg om de 8 uur 32%. Over het geheel genomen werd Doribax bij 0,1% van de patiënten stopgezet wegens bijwerkingen. Bijwerkingen die aanleiding gaven tot het stopzetten van een behandeling met Doribax waren nausea (0,1%), diarree (0,1%), pruritus (0,1%), schimmelinfecties van de vulva (0,1%), toegenomen leverenzymen (0,2%) en rash (0,2%). De meest frequente bijwerkingen waren hoofdpijn (10%), diarree (9%) en nausea (8%).

Het veiligheidsprofiel bij ongeveer 500 patiënten die 1 g Doribax iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie toegediend kregen in fase I, II en III klinische studies was consistent met het veiligheidsprofiel voor patiënten die 500 mg iedere 8 uur toegediend kregen.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen geïdentificeerd tijdens klinische studies en postmarketing-ervaring met Doribax zijn opgenomen in de onderstaande lijst, ingedeeld naar frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in dalende orde van ernst.

Bijwerkingen in klinische studies en postmarketing-ervaring met Doribax	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: orale candidiase, schimmelinfectie van de vulva
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: trombocytopenie, neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4) Niet bekend: anafylaxie (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn Soms: convulsies (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Vaak: flebitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: nausea, diarree Soms: colitis met <i>C. difficile</i> (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak: stijging van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: pruritus, rash Niet bekend: toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom

4.9 Overdosering

In een fase-I-studie bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 tot 14 dagen om de 8 uur een infuus van 1 uur met doripenem 2 g kregen toegediend, kwam rash zeer vaak voor (5 van de 8 proefpersonen). De rash verdween binnen 10 dagen nadat de toediening van doripenem was gestopt.

In geval van een overdosering moet de toediening van Doribax worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen tot eliminatie via de nier plaatsvindt. Doribax kan door een continue niervervangende behandeling of door hemodialyse verwijderd worden (zie rubriek 5.2). Er is echter geen informatie beschikbaar over het gebruik van deze behandelingen voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenem-antibiotica, ATC code: J01DH04.

Werkingsmechanisme

Doripenem is een synthetisch carbapenem-antibacterieel middel.

Doripenem oefent zijn bactericide activiteit uit door inhibitie van de biosynthese van de bacteriecelwand. Doripenem inactieveert verschillende essentiële penicilline-bindende eiwitten (PBP's) met als gevolg een inhibitie van de synthese van de celwand gevolgd door celdood.

In vitro vertoonde doripenem weinig neiging om andere antibacteriële middelen te antagoniseren of erdoor geantagoneerd te worden. Een additieve activiteit of een zwakke synergie met amikacine en levofloxacin werd waargenomen bij *Pseudomonas aeruginosa* en met daptomycine, linezolid, levofloxacin en vancomycine bij Gram-positieve bacteriën.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Net als met andere β -lactam antibiotica, is in preklinische farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) studies gebleken dat de tijd dat de plasmaconcentratie van doripenem hoger is dan de minimale inhiberende concentratie (%T>MIC) van het infecterende organisme het best correleert met de werkzaamheid. Monte Carlo-simulaties op basis van de gevoeligheidsresultaten van pathogenen uit de voltooide fase-III-studies en populatie-PK-gegevens geven aan dat de %T>MIC-streefwaarde van 35% bij meer dan 90% van de patiënten met nosocomiale pneumonie, gecompliceerde urineweginfecties en gecompliceerde intra-abdominale infecties werd bereikt, bij alle nierfunctieklassen.

Het verlengen van de infusieduur van doripenem tot 4 uur maximaliseert de waarde van %T>MIC voor een gegeven dosis en is de basis voor de optie van het toedienen van een infuus van 4 uur bij patiënten met nosocomiale pneumonie waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie. Bij ernstig zieke patiënten of patiënten met een verminderde immuniteit kan een infusieduur van 4 uur meer geschikt zijn indien de MIC van doripenem voor de gekende of vermoede pathog(en)en $> 0,5$ mg/l blijkt of verwacht wordt te zijn. Dit om bij minstens 95% van de patiënten 50% T>MIC te bereiken (zie rubriek 4.2). Monte Carlo-simulaties ondersteunden het toedienen van infusen van 500 mg gedurende 4 uur om de 8 uur bij patiënten met een normale nierfunctie voor doelpathogenen met een MIC ≤ 4 mg/l voor doripenem.

Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentiemechanismen van belang voor doripenem zijn inactivatie van het werkzame bestanddeel door carbapenem-hydrolyserende enzymen, mutante of verworven PBP's, verminderde permeabiliteit van de buitenmembraan en actieve efflux. Doripenem is bestand tegen hydrolyse door de meeste β -lactamasen, zoals penicillinasen en cefalosporinasen geproduceerd door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met uitzondering van de betrekkelijk zeldzame carbapenem-hydrolyserende β -lactamasen. Species die resistent zijn voor andere carbapenems vertonen over het algemeen co-resistentie voor doripenem. Methicilline-resistente stafylokokken dienen steeds als resistent voor doripenem te worden beschouwd. Net als andere antibiotica, waaronder carbapenems, blijkt doripenem resistente bacteriële stammen te selecteren.

Drempelwaarden

Drempelwaarden voor de Minimale Inhiberende Concentratie (MIC), vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn als volgt:

Niet speciesgerelateerd	$S \leq 1$ mg/l en $R > 4$ mg/l
Stafylokokken	afgeleid uit de drempelwaarde van methicilline
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/l en $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l en $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l en $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. behalve <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l en $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l en $R > 1$ mg/l
Enterokokken	'ongeschikt doel'
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l en $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	onvoldoende bewijs
Anaeroben	$S \leq 1$ mg/l en $R > 1$ mg/l

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het middel tegen ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

Gelocaliseerde clusters van infecties met carbapenem-resistente organismen zijn in de Europese Unie gemeld. De onderstaande informatie geeft slechts benaderende richtlijnen over de kans dat het micro-organisme al dan niet gevoelig zal zijn voor doripenem.

Vaak gevoelige stammen:

Gram-positieve aeroben

*Enterococcus faecalis**^s
Staphylococcus aureus (alleen methicillinegevoelige stammen)*[^]
Staphylococcus spp. (alleen methicillinegevoelige stammen)*[^]
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus spp.

Gram-negatieve aeroben

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

Anaeroben

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

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:

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

Inherent resistente organismen:

Gram-positieve aeroben

Enterococcus faecium

Gram-negatieve aeroben

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* soorten waartegen in klinische studies activiteit is aangetoond

^s soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

- + soorten met >50% verworven resistentie in één of meer Lidstaten
- ^ alle methicillineresistente stafylokokken moeten worden beschouwd als resistent tegen doripenem

Gegevens uit klinische studies

Ventilatie-geassocieerde pneumonie

Een studie met 233 patiënten met laattijdig begonnen VAP kon de non-inferioriteit van een studiebehandeling bestaande uit een 7-daagse kuur met doripenem (1 gram iedere 8 uur via een 4 uur durende infusie) in vergelijking met een 10-daagse kuur met imipenem/cilastatine (1 gram iedere 8 uur via een 1 uur durende infusie) niet aantonen. Bovendien was het toegestaan dat patiënten specifieke adjuvantherapieën kregen. De studie werd vroegtijdig gestopt op aanbeveling van een onafhankelijke datamonitoringcommissie. Het percentage klinische genezing op het einde van het behandelingsbezoek op dag 10 was numeriek lager voor de personen in de doripenem-arm van de primaire microbiologische *intent-to-treat* (MITT)-analyse (45,6% versus 56,8%; 95%-BI: -26,3%; 3,8%) en van de co-primaire microbiologisch evalueerbare (ME)-analyse (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95%-BI: -34,7%; 0,8%). De algehele mortaliteit, alle oorzaken gecombineerd, was na 28 dagen in de MITT-analyse numeriek hoger voor personen behandeld met doripenem (21,5% versus 14,8%; 95%-BI: -5,0%; 18,5%). Het verschil in percentage klinische genezing tussen doripenem en imipenem/cilastatine was groter bij patiënten met een APACHE score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) en bij patiënten geïnfecteerd met *Pseudomonas aeruginosa* (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van doripenem bij gezonde proefpersonen in studies na toediening van 500 mg in 1 uur zijn resp. ongeveer 23 µg/ml en 36 µg.h/ml. De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van doripenem bij gezonde proefpersonen in studies na toediening van 500 mg en 1 g in 4 uur zijn resp. ongeveer 8 µg/ml en 17 µg.h/ml, en 34 µg.h/ml en 68 µg.h/ml. Er is geen accumulatie van doripenem na herhaald intraveneus infuus van 500 mg of 1 g toegediend om de 8 uur gedurende 7 tot 10 dagen bij personen met een normale nierfunctie.

Na één enkele dosis via een infuus van 4 uur bij volwassenen met cystische fibrose is de farmacokinetiek van doripenem consistent met die bij volwassenen zonder cystische fibrose. Adequate en goed gecontroleerde studies om de veiligheid en werkzaamheid van doripenem vast te stellen bij patiënten met cystische fibrose werden niet uitgevoerd.

Distributie

De gemiddelde binding van doripenem aan plasma-eiwitten was ongeveer 8,1% en is onafhankelijk van de plasmaconcentraties. Het distributievolume bij steady-state is ongeveer 16,8 l, vergelijkbaar met het extracellulaire vochtvolume bij de mens. Doripenem penetreert goed in verschillende lichaamsvochten en weefsels zoals het baarmoederweefsel, het retroperitoneale vocht, prostaatweefsel, galblaasweefsel en urine.

Biotransformatie

Omzetting van doripenem tot een microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ringstructuur gebeurt hoofdzakelijk via dehydropeptidase-I. Doripenem wordt nauwelijks tot niet omgezet door Cytochroom-P-450 (CYP450)-enzymen. In *in-vitro*-studies is vastgesteld dat doripenem de activiteit van de CYP-isovormen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 niet inhibeert of induceert.

Eliminatie

Doripenem wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden. De gemiddelde terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd van doripenem is bij gezonde jonge volwassenen ongeveer 1 uur en de plasmaklaring is ongeveer 15,9 l/uur. De gemiddelde nierklaring is 10,3 l/uur. De hoogte van deze waarde, samen met de significante vermindering van de eliminatie van doripenem bij gelijktijdige toediening van probenecid, wijst erop dat doripenem glomerulaire filtratie, tubulaire secretie en reabsorptie ondergaat. Bij gezonde jonge volwassenen werd van een enkele dosis van 500 mg Doribax, 71% van de dosis in de urine teruggevonden, als onveranderde actieve substantie en 15% als metaboliet met geopende ringstructuur. Na de toediening van een enkele dosis van 500 mg radioactief

gemerkt doripenem aan gezonde jonge volwassenen, werd minder dan 1% van de totale radioactiviteit in de feces teruggevonden. De farmacokinetiek van doripenem is lineair over een dosisbereik van 500 mg tot 2 g bij intraveneuze infusie gedurende 1 uur, en van 500 mg tot 1 g bij intraveneuze infusie gedurende 4 uur.

Verminderde nierfunctie

Na een enkele dosis van 500 mg Doribax steeg de AUC van doripenem met een factor 1,6; 2,8 en 5,1 bij patiënten met resp. een lichte (CrCl 51-79 ml/min), matige (CrCl 31-50 ml/min) en ernstige (CrCl $\leq$ 30 ml/min) vermindering van de nierfunctie, vergeleken met gezonde proefpersonen in dezelfde leeftijdsgroep met een normale nierfunctie (CrCl $>$ 80 ml/min). Er wordt verwacht dat de AUC van de microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ringstructuur (doripenem-M-1) bij patiënten met een ernstige vermindering van de nierfunctie duidelijk verhoogd is ten opzichte van gezonde mensen. Een aanpassing van de dosis is noodzakelijk bij patiënten met een matige en ernstige vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Aanpassing van de dosering van Doribax is noodzakelijk bij patiënten die een continue niervervangende behandeling krijgen (zie rubriek 4.2). In een studie waarin 12 personen met een terminale nierziekte een eenmalige dosis van 500 mg doripenem kregen in de vorm van een i.v. infuus van 1 uur, waren de systemische blootstellingen aan doripenem en doripenem-M-1 verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen. De hoeveelheid doripenem en doripenem-M-1 die tijdens een CVVH-sessie van 12 uur werd geëlimineerd, was respectievelijk ongeveer 28 en 10% van de dosis en tijdens een CVVHDF-sessie van 12 uur respectievelijk ongeveer 21 en 8% van de dosis. Er zijn doseringsaanbevelingen voor patiënten met een continue niervervangende behandeling ontwikkeld om vergelijkbare systemische blootstellingen te bereiken als proefpersonen met een normale nierfunctie die 500 mg doripenem krijgen in een infuus van 1 uur, om de concentraties doripenem gedurende minstens 35% van het doseringsinterval boven de minimale inhiberende concentratie van 1 mg/l te houden en om de blootstellingen aan doripenem en de metaboliet doripenem-M-1 lager te houden dan die waargenomen met een infuus van 1 uur van 1 gram doripenem om de 8 uur bij gezonde proefpersonen. Deze doseringsaanbevelingen werden afgeleid door de gegevens van personen met terminale nierziekte die een continue niervervangende behandeling kregen in een model te brengen waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke verhogingen in niet-renale klaring van carbapenems bij patiënten met acute nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een chronische vermindering van de nierfunctie. Doripenem-M-1 werd langzaam geëlimineerd in de patiëntengroep en de halfwaardetijd (en de AUC) werd niet bevredigend vastgesteld. Daarom kan het niet worden uitgesloten dat de blootstelling verkregen bij patiënten die een continue niervervangende behandeling krijgen hoger zal zijn dan geschat en derhalve hoger dan de blootstellingen aan de metaboliet waargenomen met een infuus van 1 uur met 1 gram doripenem om de 8 uur bij gezonde proefpersonen. De consequenties *in vivo* van de verhoogde blootstellingen aan de metaboliet zijn niet bekend aangezien gegevens over de farmacologische activiteit ontbreken, met uitzondering van de antimicrobiële activiteit (zie rubriek 4.4). Indien de dosis van doripenem wordt verhoogd tot boven de aanbevolen dosis voor continue niervervangende behandeling, is de systemische blootstelling aan de metaboliet doripenem-M-1 zelfs nog meer verhoogd. De klinische consequenties van een dergelijke verhoging in blootstelling zijn niet bekend.

De systemische blootstellingen aan doripenem en doripenem-M-1 zijn bij patiënten met terminale nierziekte behandeld met hemodialyse aanzienlijk hoger vergeleken met gezonde proefpersonen. In een studie waarin zes personen met een terminale nieraandoening één enkele dosis van 500 mg doripenem in een i.v. infuus kregen, werd tijdens een 4 uur durende hemodialysesessie een hoeveelheid doripenem en doripenem-M-1 geëlimineerd van respectievelijk ongeveer 46 en 6% van de dosis. Er is onvoldoende informatie om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen bij patiënten met intermitterende hemodialyse of andere dialysemethodes dan continue niervervangende behandeling (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van doripenem bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn niet vastgesteld. Aangezien doripenem geen omzetting in de lever lijkt te ondergaan, zullen de

farmacokinetische eigenschappen van doripenem waarschijnlijk niet beïnvloed worden door vermindering van de leverfunctie.

Ouderen

De invloed van de leeftijd op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd geëvalueerd bij gezonde oudere mannen en vrouwen (leeftijd 66-84 jaar). De AUC van doripenem was bij oudere volwassenen 49% hoger dan bij jonge volwassenen. Deze veranderingen werden hoofdzakelijk toegeschreven aan leeftijdsgebonden veranderingen in de nierfunctie. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis vereist, behalve in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Het effect van het geslacht op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd bij gezonde mannen en vrouwen geëvalueerd. De AUC van doripenem was bij vrouwen 13% hoger dan bij mannen. Een dosisaanpassing op basis van het geslacht wordt niet aanbevolen.

Ras

Het effect van het ras op de farmacokinetische eigenschappen van doripenem werd onderzocht in een analyse van de populatiefarmacokinetiek. Er werd geen significant verschil waargenomen in de gemiddelde klaring van doripenem tussen rassen, zodat geen aanpassing van de dosis op basis van het ras wordt aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. Gezien de opzet van de toxiciteitsstudies met herhaalde toediening en verschillen tussen dieren en mensen in farmacokinetiek, was continue blootstelling van de dieren in deze studies echter niet gewaarborgd.

Er werd geen reproductietoxiciteit waargenomen in studies die werden uitgevoerd met ratten en konijnen. Deze studies zijn echter van beperkte betekenis aangezien ze werden uitgevoerd met eenmalige dagelijkse toediening, leidend tot minder dan één tiende van de dagelijkse blootstellingsduur aan doripenem bij de dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.3.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Bewaring van gereconstitueerde oplossingen: bij reconstitutie met steriel water voor injectie of met natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie, kan de suspensie van Doribax bij een temperatuur van minder dan 30 °C tot 1 uur in de flacon bewaard worden vóór het overbrengen en verdunnen in de infuuszak.

Na verdunning in de infuuszak moet het infuus van Doribax, bewaard bij kamertemperatuur of gekoeld, worden voltooid en toegediend binnen de tijden in de onderstaande tabel.

Tijd waarbinnen het voltooiën van de reconstitutie, de verdunning en het infuus van Doribax infuusoplossingen moet gebeuren

Infuusoplossing	Oplossing bewaard bij kamertemperatuur	Oplossing bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C)
natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie	12 uur	72 uur*
+ dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie	4 uur	24 uur*

* Nadat de suspensie uit de koelkast is gehaald, moet het infuus voltooid worden binnen de tijd dat de oplossing stabiel blijft bij kamertemperatuur, mits de totale tijd in de koelkast, de tijd tot het bereiken van kamertemperatuur en de infusietijd samen de tijd van stabiliteit bij koeling niet overschrijden.

+ Dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie dient niet te worden gebruikt voor infusen die langer duren dan 1 uur.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor de tijden en oplossingen weergegeven in de bovenstaande tabel.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normalerwijze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsgevonden hebben.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en voor infuusoplossingen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml flacons van helder type I glas.

Het geneesmiddel wordt geleverd in dozen met 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Doribax moet gereconstitueerd worden en vervolgens verder verdund worden voor het infuus.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 500 mg met de flacon van 500 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie toe aan de flacon van 500 mg en schud om een suspensie te vormen.
2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen. Infundeer deze oplossing volledig om een dosis van 500 mg doripenem toe te dienen.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 250 mg met de flacon van 500 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie toe aan de flacon van 500 mg en schud om een suspensie te vormen.

2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen.
4. Verwijder 55 ml van deze oplossing uit de infuuszak en giet deze weg. Infundeer de resterende oplossing om een dosis van 250 mg doripenem toe te dienen.

Doribax infuusoplossingen zijn heldere oplossingen en kunnen van kleur variëren van kleurloos tot licht gelig. Kleurvariaties binnen dit gebied hebben geen invloed op de activiteit van het product.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/467/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samen vallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet van toepassing.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doribax 250 mg poeder voor oplossing voor infusie
doripenem

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat doripenemmonohydraat equivalent aan 250 mg doripenem.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor éénmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/467/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doribax 250 mg poeder voor infusie
doripenem

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 250 mg doripenem (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

250 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

i.v. gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor éénmalig gebruik

8. UIJTERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/08/467/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doribax 500 mg poeder voor oplossing voor infusie
doripenem

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat doripenemmonohydraat equivalent aan 500 mg doripenem.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor éénmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/467/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doribax 500 mg poeder voor infusie
doripenem

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 500 mg doripenem (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

500 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

i.v. gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor éénmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/467/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Doribax 250 mg poeder voor oplossing voor infusie doripenem

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Doribax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Doribax niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Doribax?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Doribax?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Doribax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Doribax bevat de werkzame stof doripenem. Dit geneesmiddel is een antibioticum dat werkt door het doden van verschillende soorten bacteriën (kiemen) die oorzaak zijn van infecties in diverse delen van het lichaam.

Doribax wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen voor de volgende infecties:

- Longontsteking (pneumonie, een ernstige vorm van infectie in de borst of de longen) die u in een ziekenhuis of in een soortgelijke omgeving kunt oplopen. Dit kan ook een longontsteking zijn die u kunt oplopen terwijl u aan een machine ligt die u helpt ademen.
- Gecompliceerde infecties van het gebied rond de maag (buikinfecties).
- Gecompliceerde infecties van de urinewegen, waaronder nierinfecties en gevallen van uitbreiding naar de bloedstroom.

2. Wanneer mag u Doribax niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere antibiotica zoals penicillines, cefalosporines of carbapenems (die worden gebruikt voor de behandeling van diverse infecties), aangezien u dan ook allergisch kunt zijn voor Doribax.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het bovenstaande voor u van toepassing is. Raadpleeg bij twijfel altijd uw arts, apotheker of verpleegkundige alvorens Doribax te laten toedienen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend en als u:

- nierproblemen heeft. Het kan zijn dat uw arts uw dosis Doribax moeten verminderen.
- diarree heeft. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u vóór, tijdens of na de behandeling met Doribax bloederige diarree heeft of had. Dat is omdat u aan een aandoening kunt lijden die bekend staat als colitis (ontsteking van de dikke darm). **Neem geen geneesmiddelen voor de behandeling van diarree zonder eerst het advies van uw arts te vragen.**

- Centraal zenuwstelselaandoeningen zoals een beroerte of een geschiedenis van epileptische aanvallen. Epileptische aanvallen zijn gemeld tijdens gebruik van Doribax en antibiotica die op een vergelijkbare manier als Doribax werken. Hoewel antibiotica zoals Doribax bepaalde bacteriën doden, kunnen andere bacteriën en schimmels meer dan normaal groeien. Dat wordt overgroei genoemd. Uw arts zal u regelmatig controleren op overgroei en zal u zo nodig behandelen.

Doribax mag niet worden ingeademd, omdat het dan longontsteking (pneumonie) kan veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Doribax mag niet worden gegeven aan kinderen of adolescenten (jonger dan 18 jaar) omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is om een veilig gebruik bij kinderen of adolescenten te garanderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Doribax nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft of kruidenmiddelen. Breng uw arts op de hoogte als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **valproïnezuur of natriumvalproaat** (voor de behandeling van vallende ziekte (epilepsie), manisch-depressieve (bipolaire) stoornis, migraine of schizofrenie)
- **probenecid** (voor de behandeling van jicht of van een hoge hoeveelheid urinezuur in het bloed), aangezien deze geneesmiddelen invloed kunnen hebben op Doribax.

Uw arts zal beslissen of u Doribax mag gebruiken in combinatie met deze andere geneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Doribax gebruikt als:

- u zwanger bent, of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Uw arts zal beslissen of u Doribax mag gebruiken.
- u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel kunnen in de moedermelk terechtkomen en kunnen invloed hebben op de baby. Daarom zal uw arts beslissen of u Doribax mag gebruiken terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aannemelijk dat Doribax invloed zal hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u Doribax?

Hoeveel Doribax wordt toegediend?

- Uw arts zal beslissen hoeveel Doribax u nodig heeft en voor hoelang.

Volwassenen (met inbegrip van mensen ouder dan 65 jaar)

- De gebruikelijke dosis is 500 mg om de 8 uur. Elke dosis (of intraveneus infuus) wordt toegediend in een periode van één of vier uur.
- De behandeling duurt doorgaans 5 tot 14 dagen.
- Als u nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosis Doribax verlagen tot 250 mg die wordt toegediend over 1 of 4 uur elke 8 of 12 uur.

Hoe wordt Doribax toegediend?

- Doribax wordt door een arts of een verpleegkundige bereid en toegediend als langzame injectie van één uur of van vier uur in een van de aders (een zogenaamd intraveneus infuus of 'druppelinfuus').

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Symptomen van overdosering kunnen huiduitslag inhouden. Als u zich zorgen maakt dat u te veel Doribax heeft gekregen, dient u onmiddellijk het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige te vragen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u zich zorgen maakt dat u een dosis Doribax gemist heeft, dient u onmiddellijk het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige te vragen. Het is belangrijk dat u de behandeling met Doribax krijgt zolang uw arts van mening is dat dit noodzakelijk is.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk indien u een van deze bijwerkingen heeft, omdat u dringend medische hulp nodig kan hebben:

- Plotse zwelling van de lippen, het gezicht, de keel of de tong, huiduitslag, slik- of ademhalingsmoeilijkheden. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (anafylaxie) die levensbedreigend kan zijn.
- Ernstige huidreacties, met uitgebreide huiduitslag met schilferende huid en blaren in de mond, op ogen en geslachtsdelen (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom).
- Indien u bloederige diarree heeft voor, tijdens of na uw behandeling met Doribax (colitis met *Clostridium difficile*).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Huiduitslag, jeuk of netelroos
- Diarree
- Misselijkheid (nausea)
- Ontsteking van de aderwand op de plaats waar de injectie (het intraveneuze infuus of 'druppelinfuus') in de ader gaat (flebitis)
- Schimmelinfecties in de mond (spruw) of in de vagina
- Een stijging van bepaalde leverenzymen in uw bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- Een daling van het aantal bloedplaatjes, waardoor het risico groter wordt dat u blauwe plekken of bloedingen krijgt.
- Een daling van het aantal witte bloedcellen, waardoor het gevaar voor infecties kan toenemen
- Epileptische aanvallen.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

5. Hoe bewaart u Doribax?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en flacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is doripenem. Elke flacon bevat doripenemmonohydraat gelijk aan 250 mg doripenem.

Hoe ziet Doribax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Doribax is een wit tot licht gelig, gebroken wit kristallijn poeder in een glazen flacon. Doribax wordt geleverd in dozen met 10 flacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

De flacons zijn uitsluitend bedoeld voor éénmalig gebruik.

Doribax moet gereconstitueerd worden en vervolgens voor infusie verder verdund worden.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 250 mg met de flacon van 250 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie toe aan de flacon en schud om een suspensie te vormen.
2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 50 ml of 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen. Infundeer de volledige oplossing om een dosis van 250 mg doripenem toe te dienen.

Doribax infuusoplossingen zijn heldere oplossingen en kunnen van kleur variëren van kleurloos tot licht gelig. Kleurvariaties binnen dit gebied hebben geen invloed op de activiteit van het product.

Bewaring van gereconstitueerde oplossingen

Bij reconstitutie met steriel water voor injectie of met natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie, kan de suspensie van Doribax bij een temperatuur van minder dan 30 °C tot 1 uur in de flacon bewaard worden vóór het overbrengen en verdunnen in de infuuszak.

Na verdunning in de infuuszak moet het infuus van Doribax, bewaard bij kamertemperatuur of gekoeld, worden voltooid en toegediend binnen de tijden in de onderstaande tabel.

Tijd waarbinnen het voltooiën van de reconstitutie, de verdunning en het infuus van Doribax infuusoplossingen moet gebeuren

Infuusoplossing	Oplossing bewaard bij kamertemperatuur	Oplossing bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C)
natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie	12 uur	72 uur*
+ dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie	4 uur	24 uur*

* Nadat de suspensie uit de koelkast is gehaald, moet het infuus voltooid worden binnen de tijd dat de oplossing stabiel blijft bij kamertemperatuur, mits de totale tijd in de koelkast, de tijd tot het bereiken van kamertemperatuur en de infusietijd samen de tijd van stabiliteit bij koeling niet overschrijden.

+ Dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie dient niet te worden gebruikt voor infusen die langer duren dan 1 uur.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor de tijden en oplossingen weergegeven in de bovenstaande tabel.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normalerwijze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsgevonden hebben.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Doribax 500 mg poeder voor oplossing voor infusie doripenem

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Doribax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Doribax niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Doribax?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Doribax?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Doribax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Doribax bevat de werkzame stof doripenem. Dit geneesmiddel is een antibioticum dat werkt door het doden van verschillende soorten bacteriën (kiemen) die oorzaak zijn van infecties in diverse delen van het lichaam.

Doribax wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen voor de volgende infecties:

- Longontsteking (pneumonie, een ernstige vorm van infectie in de borst of de longen) die u in een ziekenhuis of in een soortgelijke omgeving kunt oplopen. Dit kan ook een longontsteking zijn die u kunt oplopen terwijl u aan een machine ligt die u helpt ademen.
- Gecompliceerde infecties van het gebied rond de maag (buikinfecties).
- Gecompliceerde infecties van de urinewegen, waaronder nierinfecties en gevallen van uitbreiding naar de bloedstroom.

2. Wanneer mag u Doribax niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere antibiotica zoals penicillines, cefalosporines of carbapenems (die worden gebruikt voor de behandeling van diverse infecties), aangezien u dan ook allergisch kunt zijn voor Doribax.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het bovenstaande voor u van toepassing is. Raadpleeg bij twijfel altijd uw arts, apotheker of verpleegkundige alvorens Doribax te laten toedienen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend en als u:

- nierproblemen heeft. Het kan zijn dat uw arts uw dosis Doribax moeten verminderen.
- diarree heeft. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u vóór, tijdens of na de behandeling met Doribax bloederige diarree heeft of had. Dat is omdat u aan een aandoening kunt lijden die bekend staat als colitis (ontsteking van de dikke darm). **Neem geen geneesmiddelen voor de behandeling van diarree zonder eerst het advies van uw arts te vragen.**

- Centraal zenuwstelselaandoeningen zoals een beroerte of een geschiedenis van epileptische aanvallen. Epileptische aanvallen zijn gemeld tijdens gebruik van Doribax en antibiotica die op een vergelijkbare manier als Doribax werken. Hoewel antibiotica zoals Doribax bepaalde bacteriën doden, kunnen andere bacteriën en schimmels meer dan normaal groeien. Dat wordt overgroei genoemd. Uw arts zal u regelmatig controleren op overgroei en zal u zo nodig behandelen.

Doribax mag niet worden ingeademd, omdat het dan longontsteking (pneumonie) kan veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Doribax mag niet worden gegeven aan kinderen of adolescenten (jonger dan 18 jaar) omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is om een veilig gebruik bij kinderen of adolescenten te garanderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Doribax nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft of kruidenmiddelen. Breng uw arts op de hoogte als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **valproïnezuur of natriumvalproaat** (voor de behandeling van vallende ziekte (epilepsie), manisch-depressieve (bipolaire) stoornis, migraine of schizofrenie)
- **probenecid** (voor de behandeling van jicht of van een hoge hoeveelheid urinezuur in het bloed), aangezien deze geneesmiddelen invloed kunnen hebben op Doribax.

Uw arts zal beslissen of u Doribax mag gebruiken in combinatie met deze andere geneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Doribax gebruikt als:

- u zwanger bent, of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Uw arts zal beslissen of u Doribax mag gebruiken.
- u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel kunnen in de moedermelk terechtkomen en kunnen invloed hebben op de baby. Daarom zal uw arts beslissen of u Doribax mag gebruiken terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aannemelijk dat Doribax invloed zal hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u Doribax?

Hoeveel Doribax wordt toegediend?

- Uw arts zal beslissen hoeveel Doribax u nodig heeft en voor hoelang.

Volwassenen (met inbegrip van mensen ouder dan 65 jaar)

- De gebruikelijke dosis is 500 mg om de 8 uur. Elke dosis (of intraveneus infuus) wordt toegediend in een periode van één of vier uur.
- De behandeling duurt doorgaans 5 tot 14 dagen.
- Als u nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosis Doribax verlagen tot 250 mg die wordt toegediend over 1 of 4 uur elke 8 of 12 uur.

Hoe wordt Doribax toegediend?

- Doribax wordt door een arts of een verpleegkundige bereid en toegediend als langzame injectie van één uur of van vier uur in een van de aders (een zogenaamd intraveneus infuus of 'druppelinfuus').

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Symptomen van overdosering kunnen huiduitslag inhouden. Als u zich zorgen maakt dat u te veel Doribax heeft gekregen, dient u onmiddellijk het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige te vragen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u zich zorgen maakt dat u een dosis Doribax gemist heeft, dient u onmiddellijk het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige te vragen. Het is belangrijk dat u de behandeling met Doribax krijgt zolang uw arts van mening is dat dit noodzakelijk is.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk indien u een van deze bijwerkingen heeft, omdat u dringend medische hulp nodig kan hebben:

- Plotse zwelling van de lippen, het gezicht, de keel of de tong, huiduitslag, slik- of ademhalingsmoeilijkheden. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (anafylaxie) die levensbedreigend kan zijn.
- Ernstige huidreacties, met uitgebreide huiduitslag met schilferende huid en blaren in de mond, op ogen en geslachtsdelen (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom).
- Indien u bloederige diarree heeft voor, tijdens of na uw behandeling met Doribax (colitis met *Clostridium difficile*).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Huiduitslag, jeuk of netelroos
- Diarree- Misselijkheid (nausea)
- Ontsteking van de aderswand op de plaats waar de injectie (het intraveneuze infuus of 'druppelinfuus') in de ader gaat (flebitis)
- Schimmelinfecties in de mond (spruw) of in de vagina
- Een stijging van bepaalde leverenzymen in uw bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- Een daling van het aantal bloedplaatjes, waardoor het risico groter wordt dat u blauwe plekken of bloedingen krijgt.
- Een daling van het aantal witte bloedcellen, waardoor het gevaar voor infecties kan toenemen
- Epileptische aanvallen.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

5. Hoe bewaart u Doribax?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en flacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is doripenem. Elke flacon bevat doripenemmonohydraat gelijk aan 500 mg doripenem.

Hoe ziet Doribax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Doribax is een wit tot licht gelig, gebroken wit kristallijn poeder in een glazen flacon. Doribax wordt geleverd in dozen met 10 flacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

De flacons zijn uitsluitend bedoeld voor éénmalig gebruik.

Doribax moet gereconstitueerd worden en vervolgens voor infusie verder verdund worden.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 500 mg met de flacon van 500 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie toe aan de flacon met 500 mg en schud om een suspensie te vormen.
2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen. Infundeer deze oplossing volledig om een dosis van 500 mg doripenem toe te dienen.

Bereiding van een infuusoplossing met een dosis van 250 mg met de flacon van 500 mg

1. Voeg 10 ml steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie toe aan de flacon met 500 mg en schud om een suspensie te vormen.
2. Inspecteer de suspensie visueel op vreemd materiaal. N.B.: de suspensie is niet bedoeld voor rechtstreekse infusie.
3. Zuig de suspensie op met een spuit en naald en voeg deze toe aan een infuuszak met 100 ml van ofwel natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie en meng om volledig op te lossen.
4. Verwijder 55 ml van deze oplossing uit de infuuszak en giet weg. Infundeer de resterende oplossing om een dosis van 250 mg doripenem toe te dienen.

Doribax infuusoplossingen zijn heldere oplossingen en kunnen van kleur variëren van kleurloos tot licht gelig. Kleurvariaties binnen dit gebied hebben geen invloed op de activiteit van het product.

Bewaring van gereconstitueerde oplossingen

Bij reconstitutie met steriel water voor injectie of met natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie, kan de suspensie van Doribax bij een temperatuur van minder dan 30 °C tot 1 uur in de flacon bewaard worden vóór het overbrengen en verdunnen in de infuuszak.

Na verdunning in de infuuszak, moet het infuus van Doribax, bewaard bij kamertemperatuur of gekoeld, worden voltooid en toegediend binnen de tijden in de onderstaande tabel.

Tijd waarbinnen het voltooiën van de reconstitutie, de verdunning en het infuus van Doribax infuusoplossingen moet gebeuren

Infuusoplossing	Oplossing bewaard bij kamertemperatuur	Oplossing bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C)
natriumchloride 9 mg/ml- (0,9%) oplossing voor injectie	12 uur	72 uur*
+ dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie	4 uur	24 uur*

* Nadat de suspensie uit de koelkast is gehaald, moet het infuus voltooid worden binnen de tijd dat de oplossing stabiel blijft bij kamertemperatuur, mits de totale tijd in de koelkast, de tijd tot het bereiken van kamertemperatuur en de infusietijd samen de tijd van stabiliteit bij koeling niet overschrijden.

+ Dextrose 50 mg/ml- (5%) oplossing voor injectie dient niet te worden gebruikt voor infusen die langer duren dan 1 uur.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor de tijden en oplossingen weergegeven in de bovenstaande tabel.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normalerwijze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsgevonden hebben.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.