

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doribax 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 250 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru perfuzie).

Pulbere cristalină de culoare albă până la alb-gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doribax este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonii nosocomiale (inclusiv pneumonia dobândită în timpul ventilației mecanice)
- Infecții intra-abdominale complicate
- Infecții complicate ale tractului urinar

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate și administrarea în funcție de tipul de infecție sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Infecție	Doză	Frecvență	Durata perfuziei
Pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonia dobândită în timpul ventilației mecanice	500 mg sau 1 g*	la fiecare 8 ore	1 până la 4 ore**
Infecții intra-abdominale complicate	500 mg	la fiecare 8 ore	1 oră
ITU complicate, inclusiv pielonefrită	500 mg	la fiecare 8 ore	1 oră

* 1 g administrat la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durata de 4 ore poate fi luat în considerare la pacienții cu clearance renal crescut (în special la cei cu clearance al creatininei (ClCr) $\geq$ 150 ml/min) și/sau infecții cauzate de microorganisme patogene Gram-negativ nefermentative (cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp.). Această schemă de tratament se bazează pe datele de farmacocinetică/farmacodinamie (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

** Pe baza principalelor date de farmacocinetică/farmacodinamie, o perfuzie cu durata de 4 ore poate fi mai adecvată pentru infecția cu germeni patogeni mai puțin sensibili (vezi pct. 5.1). De asemenea, acest tip de dozaj trebuie luat în considerare în cazul infecțiilor deosebit de severe.

Durata tratamentului

Durata uzuală a tratamentului cu doripenem este cuprinsă între 5-14 zile și depinde de gravitatea, locul infecției, microorganismul patogen și răspunsul clinic al pacientului. Durata uzuală a tratamentului pentru pacienții cu pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice este de 10 până la 14 zile și în mod frecvent, pentru pacienții infectați cu bacili Gram-negativ nefermentativi, se aplică durata situată în partea superioară a intervalului de timp (cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp.) (vezi pct. 5.1).

Doripenem a fost administrat până la 14 zile în studiile clinice și siguranța tratamentului pentru durate mai mari de timp nu a fost stabilită. După inițierea tratamentului cu doripenem pe cale intravenoasă, este posibilă trecerea la terapia pe cale orală pentru completarea tratamentului, de îndată ce s-a obținut o ameliorare clinică.

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală moderată până la severă (vezi mai jos *Insuficiență renală* și pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei (ClCr) este > 50 și ≤ 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr ≥ 30 și ≤ 50 ml/min) doza de doripenem trebuie să fie de 250 mg la fiecare 8 ore (vezi pct. 6.6). La pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min), doza de doripenem trebuie să fie de 250 mg la fiecare 12 ore (vezi pct. 6.6). Datorită datelor clinice limitate și posibilității creșterii expunerii la doripenem și la metabolitul (metabolitul doripenem-M-1) acestuia, Doribax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). La pacienții cărora li s-a prescris 1 g la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durata de 4 ore, doza trebuie ajustată similar (insuficiență renală moderată: 500 mg la fiecare 8 ore; insuficiență renală severă: 500 mg la fiecare 12 ore).

Doze la pacienții dializați

Tabelul următor prezintă recomandările privind administrarea și dozarea Doribax la pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă:

Procedura CRRT	Rata de filtrare glomerulară	Doza	Frecvența	Durata perfuziei ^{a,b}	Atingerea țintei (CMI)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml

CRRT: terapie de substituție renală continuă; CVVH: hemofiltrare continuă veno-venoasă; CVVHDF: hemodiafiltrare continuă veno-venoasă; CMI: concentrația minimă inhibitoare

^a La pacienții cu insuficiență renală acută care sunt tratați prin CRRT este necesară o perfuzie cu durata de 4 ore, luând în considerare posibilitatea creșterii clearance-ului non-renal al carbapenem la pacienții cu insuficiență renală acută

^b Pacienții cu insuficiență renală cronică care primesc CRRT pot fi tratați printr-o perfuzie cu durata fie de 1 oră, fie de 4 ore. Pe baza principalelor date de farmacocinetică/farmacodinamică, o perfuzie cu durata de 4 ore poate fi mai adecvată pentru a mări procentual perioada din timpul intervalului de dozare în care concentrația plasmatică a doripenem depășește concentrația minimă inhibitoare ($\%T \geq CMI$) (vezi pct. 5.1).

Recomandările în ceea ce privește dozele pentru agenții patogeni cu CMI ≥ 1 mg/l nu au fost stabilite la pacienții în terapie de substituție renală continuă, datorită potențialului de acumulare al doripenem și a metabolitului M1 al doripenem (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă monitorizarea atentă a siguranței la pacienții în terapie de substituție renală continuă, datorită datelor clinice limitate și a creșterii anticipate a expunerii la metabolitul M 1 al doripenem (vezi pct. 4.4).

Informațiile sunt insuficiente pentru a face recomandări de ajustare a dozelor la pacienții care efectuează dializă sub alte forme (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Doribax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doribax trebuie reconstituit și ulterior diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă, timp de 1 la 4 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă

Hipersensibilitate la oricare alt medicament antibacterian din grupa carbapenemelor

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (de exemplu peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea doripenem pentru tratamentul unui anume pacient trebuie să ia în considerare oportunitatea utilizării medicamentului antibacterian carbapenem pe baza factorilor cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate și riscul de selecție a bacteriilor rezistente la carbapenem.

Trebuie luate precauții la alegerea medicamentului antibiotic și a dozei atunci când sunt tratați pacienți cu pneumonie asociată ventilației mecanice cu debut tardiv (spitalizare >5 zile) și în alte cazuri de pneumonii nozocomiale în care sunt suspectate sau confirmate microorganisme cu susceptibilitate mică, cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp. (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Poate fi indicată utilizarea concomitentă a unui aminoglicozid atunci când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspectate sau dovedite de a fi implicate în indicațiile autorizate (vezi pct. 4.1).

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice) au apărut la pacienții care au primit antibiotice beta-lactamice. Înainte de începerea tratamentului cu Doribax, trebuie făcută o anamneză atentă privind antecedente de reacții de hipersensibilitate la alte substanțe din această clasă sau la antibiotice beta-lactamice. Doribax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu astfel de antecedente. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate la doripenem, tratamentul trebuie imediat întrerupt și trebuie luate măsuri adecvate. Reacții de hipersensibilitate acute și grave (anafilactice) necesită imediat tratament de urgență.

Crize convulsive

S-au raportat crize convulsive în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv doripenem (vezi pct. 4.8). În studiile clinice cu doripenem, crizele convulsive au apărut cel mai frecvent la pacienții cu tulburări pre-existente la nivelul sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, accident vascular cerebral sau crize convulsive în antecedente), cei cu funcție renală compromisă și la doze ce depășesc 500 mg.

Colită pseudomembranoasă

În timpul tratamentului cu Doribax s-a raportat colită pseudomembranoasă determinată de *Clostridium difficile*, care poate varia ca severitate de la forme ușoare la forme cu potențial letal. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul tratamentului sau după administrarea de Doribax (vezi pct. 4.8).

Dezvoltarea excesivă de bacterii non-rezistente

Administrarea de doripenem, similar altor medicamente antibiotice, a fost asociată cu apariția și selectarea de sușe rezistente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în cursul tratamentului. Dacă apare suprainfecția, trebuie luate măsuri adecvate. Utilizarea îndelungată de Doribax trebuie evitată.

Interacțiunea medicamentului cu acid valproic

Utilizarea concomitentă de doripenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Pneumonita la utilizarea pe cale inhalatorie

Când Doribax a fost utilizat în scop experimental pe cale inhalatorie a apărut pneumonita. De aceea, doripenem nu trebuie utilizat pe această cale.

Terapie de substituție renală continuă

La pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă, expunerea la doripenem metabolitul M 1 poate atinge valori pentru care în prezent nu sunt disponibile date de siguranță *in vivo*. Metabolitul este lipsit de activitate farmacologică țintită, dar alte posibile efecte farmacologice nu sunt cunoscute. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă și în condiții de siguranță (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Descrierea populației de pacienți tratați în studiile clinice

În două studii clinice efectuate la pacienți cu pneumonie nosocomială (N=979), 60% dintre pacienții evaluabili clinic tratați cu Doribax au avut pneumonie dobândită în timpul ventilației mecanice (PVM). Dintre aceștia, 50% au avut PVM cu debut tardiv (definit ca apariție după cinci zile de ventilație mecanică), 54% au avut un scor APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II >15 și 32% au fost tratați concomitent cu aminoglicozide (76% timp de peste 3 zile).

În două studii clinice efectuate la pacienți cu infecții intra-abdominale complicate (N=962) cea mai frecventă localizare anatomică a infecției evaluabilă microbiologic la pacienții tratați cu Doribax a fost apendicele (62%). Dintre aceștia, 51% au avut la momentul inițial peritonită generalizată. Alte surse de infecție au inclus perforarea colonului (20%), colecistită complicată (5%) și infecții cu alte localizări (14%). Unsprezece procente au avut un scor APACHE II >10, 9,5% au avut infecții post-operatorii, 27% au avut abcese intra-abdominale unice sau multiple și 4% au avut la momentul inițial bacteriemie concomitentă.

În două studii clinice la pacienți cu infecții complicate ale tractului urinar (N=1179), 52% dintre cei tratați cu Doribax, evaluabili microbiologic, au avut infecții complicate ale tractului urinar inferior și 48% au avut pielonefrită, din care 16% au fost forme complicate. În total, 54% dintre pacienți au avut complicații persistente, 9% au avut bacteriemie concomitentă și 23% au fost la momentul inițial infectați cu germeni uropatogeni rezistenți la levofloxacină.

Experiența la pacienții cu imunitate sever compromisă, la cei tratați cu imunosupresoare și cu neutropenie severă este limitată, deoarece această populație a fost exclusă din studiile de fază III.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Doripenem este puțin sau deloc metabolizat prin sistemul citocromului P450 (CYP450). Pe baza studiilor *in vitro* nu este de așteptat ca doripenem să inhibe sau să inducă activitatea CYP450. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase mediate de CYP450 (vezi pct. 5.2).

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de doripenem și acid valproic reduce semnificativ concentrațiile serice de acid valproic sub intervalul terapeutic. Concentrațiile serice reduse de acid valproic pot duce la un control neadecvat al crizelor convulsive. Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, concentrațiile serice de acid valproic au fost reduse semnificativ (ASC a scăzut cu 63%) după administrarea concomitentă de doripenem și acid valproic. Interacțiunea a avut un debut rapid. Deoarece pacienților li s-au administrat numai patru doze de doripenem, continuarea scăderii concentrațiilor serice de acid valproic în cazul administrării concomitente de lungă durată nu poate fi exclusă. De asemenea, s-au raportat scăderi ale concentrațiilor serice de acid valproic în cazul administrării concomitente cu alte medicamente din grupa carbapenemelor, atingând o reducere de 60% - 100% a concentrațiilor de acid valproic în aproximativ două zile. Prin urmare, trebuie luate în considerare terapii antibacteriene alternative sau tratamente anticonvulsivante suplimentare.

Probenecidul intră în competiție cu doripenemul pentru secreția tubulară renală și reduce clearance-ul renal al doripenemului. Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, ASC medie a doripenemului a crescut cu 75% după administrarea concomitentă de probenecid. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de probenecid cu Doribax. O interacțiune cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală nu poate fi exclusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru doripenem sunt disponibile date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile la animale în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Doribax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă doripenemul se excretă în laptele uman. Un studiu la șobolani a demonstrat că doripenem și metabolitul său sunt secretați în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea la sân sau de a continua/întrerupe terapia cu Doribax trebuie făcută luând în considerare beneficiul alăptării la sân pentru copil și beneficiul tratamentului cu Doribax pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele potențiale ale tratamentului cu doripenem asupra fertilității masculine sau feminine. Injectarea intravenoasă de doripenem nu a avut efecte adverse asupra fertilității generale a șobolanilor tratați masculi și femele sau asupra dezvoltării post-natale și performanței reproductive a puilor la doze ridicate de 1 g/kg/zi (pe baza ASC, cel puțin egală cu expunerea la om la doza de 500 mg administrată la fiecare 8 ore).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Doribax asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza reacțiilor adverse raportate nu se anticipează ca Doribax să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La 3142 de pacienți adulți (dintre care 1817 au primit Doribax) investigați pentru siguranța medicamentului în studii clinice de fază II și III, reacțiile adverse determinate de Doribax 500 mg la fiecare 8 ore au apărut cu o frecvență de 32%. Tratamentul cu Doribax a fost întrerupt datorită reacțiilor adverse la 0,1% din numărul total de pacienți. Reacțiile adverse la medicament care au dus la întreruperea tratamentului au fost greața (0,1%), diareea (0,1%), pruritul (0,1%), infecțiile micotice ale vulvei (0,1%), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (0,2%) și erupția cutanată tranzitorie (0,2%). Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea (10%), diareea (9%) și greața (8%).

Profilul de siguranță la aproximativ 500 pacienți cărora li s-a administrat 1 g Doribax la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durată de 4 ore în studii clinice experimentale de fază I, II și III a fost în concordanță cu profilul de siguranță al pacienților cărora li s-au administrat 500 mg la fiecare 8 ore.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate în cursul studiilor clinice și după punerea piață cu Doribax sunt listate mai jos în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață a Doribax	
Infecții și infestări	Frecvente: candidoză orală, infecție micotică vulvară
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: trombocitopenie, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4) Frecvență necunoscută: anafilaxie (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: cefalee Mai puțin frecvente: crize convulsive (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Frecvente: flebită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: greață, diaree Mai puțin frecvente: colită cu <i>C. difficile</i> (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie Frecvență necunoscută: epidermoliză toxică necrotică, sindrom Stevens-Johnson

4.9 Supradozaj

Într-un studiu de fază I la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat doripenem 2 g perfuzat timp de 1 oră, la fiecare 8 ore, timp de 10 până la 14 zile, incidența erupției cutanate tranzitorii a fost foarte frecventă (5 din 8 subiecți). Erupția cutanată tranzitorie a dispărut în decurs de 10 zile după întreruperea tratamentului cu doripenem.

În caz de supradozaj, Doribax trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament general de susținere, până când are loc eliminarea renală. Doribax poate fi eliminat prin terapie de substituție renală continuă sau prin hemodializă (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu sunt disponibile informații privind utilizarea oricăreia dintre aceste terapii în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH04.

Mecanism de acțiune

Doripenem este un medicament antibacterian de sinteză, din grupa carbapenemelor.

Doripenem își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea biosintezei peretelui celular bacterian. Doripenem inactivează multiple proteine-ligand esențiale ale penicilinei (PLEP), având ca rezultat inhibarea sintezei peretelui celular și consecutiv moarte celulară.

In vitro, doripenem a demonstrat că are un potențial redus să antagonizeze sau să fie antagonizat de alte medicamente antibacteriene. A fost observată activitate aditivă sau sinergie redusă cu amikacina și levofloxacină pentru *Pseudomonas aeruginosa*, și cu daptomicina, linezolidă, levofloxacină și vancomicina pentru bacterii Gram-pozitive.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Studiile preclinice de farmacocinetică/farmacodinamie au demonstrat că, similar altor medicamente antibacteriene beta-lactamice, timpul cât concentrațiile plasmatice de doripenem depășesc concentrația minimă inhibitorie (%T>CMI) pentru microorganismul infectant este cel mai bine corelat cu eficacitatea. Simulările tip Monte Carlo utilizând rezultatele antibiogramelor obținute în studiile de fază III finalizate și datele de farmacocinetică de la populație au arătat că obiectivul %T>CMI de 35% a fost obținut în peste 90% din numărul pacienților cu pneumonie nosocomială, infecții complicate ale tractului urinar și infecții intra-abdominale complicate, pentru toate gradele de funcție renală.

Prelungirea duratei de perfuzie cu doripenem la 4 ore maximizează %T>CMI pentru o doză dată și constituie baza opțiunii de a administra perfuzii de 4 ore la pacienții cu pneumonie nosocomială, inclusiv cu pneumonie dobândită în timpul ventilației mecanice. La pacienții grav bolnavi sau la cei cu un răspuns imun insuficient, o durată a perfuziei de 4 ore poate fi mai adecvată când CMI a doripenemului pentru microorganismul/microorganismele cunoscut(te) sau suspectat(te) s-a demonstrat a fi sau se așteaptă a fi > 0,5 mg/l, pentru a atinge un prag-țintă de 50% din T>CMI la cel

puțin 95% din numărul pacienților (vezi pct. 4.2). Simulările tip Monte Carlo susțin utilizarea unei doze de 500 mg în perfuzie cu durată de 4 ore, la fiecare 8 ore, la subiecții cu funcție renală normală, având ca obiectiv microorganismele cu CMI la doripenem ≤ 4 mg/l.

Mecanisme de rezistență

Mecanismele rezistenței bacteriene care afectează doripenemul cuprind inactivarea substanței active de către enzimele ce hidrolizează carbapenemul, PLEP mutante sau dobândite, scăderea permeabilității membranei externe și efluxul activ. Doripenem este stabil la hidroliza celor mai multe beta-lactamaze, inclusiv penicilinazele și cefalosporinazele produse de bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative, cu excepția situațiilor relativ rare a beta-lactamazelor capabile să hidrolizeze carbapenemii. Tulpinile rezistente la alte carbapeneme prezintă, în general, o rezistență concomitentă la doripenem. Stafilococul metilicilino-rezistent trebuie întotdeauna considerat ca fiind rezistent la doripenem. Similar altor medicamente antibacteriene, incluzând carbapenemele, s-a demonstrat că doripenem poate determina selectarea de tulpini bacteriene rezistente.

Concentrații critice

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) critice stabilite de Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt, după cum urmează :

Fără legătură cu specia	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
Stafilococi	rezultat din CMI la metilicilină
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Streptococcus</i> spp. altul decât <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
Enterococi	„obiectiv inadecvat”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
<i>N. gonorrhoeae</i>	DI (date insuficiente)
Anaerobi	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru anumite specii și este de dorit obținerea de informații de la nivel local, în special în tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie să avem în vedere opinia expertului când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului antibacterian este, cel puțin în unele tipuri de infecții, discutabilă.

Focare localizate de infecții determinate de microorganisme rezistente la carbapenem au fost raportate în Uniunea Europeană. Informațiile de mai jos oferă o orientare aproximativă despre probabilitatea ca microorganismul să fie sensibil sau nu la doripenem.

Specii Frecvent Sensibile:

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis *^s

Staphylococcus aureus (numai tulpini sensibile la metilicilină)*[^]

Staphylococcus spp. (numai tulpini sensibile la metilicilină)[^]

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus spp.

Aerobi Gram-negativ

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Haemophilus influenzae *

*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumonia**
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Anaerobi

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

Specii pentru care rezistența câștigată poate fi o problemă:

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

Microorganisme inerent rezistente:

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecium

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* activitatea contra acestor specii a fost demonstrată în studii clinice

§ specii cu sensibilitate naturală intermediară

+ specii cu >50% rezistență dobândită prezente în unul sau mai multe state membre UE

∩ toți stafilococii metilicilino-rezistenți trebuie considerați ca fiind rezistenți la doripenem

Date din studiile clinice

Pneumonia asociată ventilației mecanice

Un studiu efectuat la 233 pacienți cu pneumonie asociată ventilației mecanice cu debut tardiv nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea unui tratament investigațional cu doripenem cu durată de 7 zile (1 g la 8 ore, administrat sub formă de perfuzie cu durată de 4 ore) comparativ cu un tratament cu durată de 10 zile cu imipenem/cilastatină (1 g la 8 ore, administrat sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră). Studiul a fost întrerupt precoce pe baza recomandării unui comitet independent de monitorizare a datelor. Rata de vindecare clinică în ziua 10 a fost numeric mai scăzută la subiecții din brațul cu doripenem în cadrul seturilor de analiză microbiologică principală în intenție de tratament (MITT) (45,6% versus 56,8%; ÎI 95%: -26,3%; 3,8%) și al celor co-principale evaluabile din punct de vedere microbiologic (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); ÎI 95% -34,7%; 0,8%). Rata totală/globală a mortalității generale în ziua 28 a fost numeric superioară în cazul pacienților tratați cu

doripenem, în cadrul setului de analiză MITT (21,5% versus 14,8%; IÎ 95%: -5,0%; 18,5%). Diferența frecvenței de vindecare clinică între doripenem versus imipenem/cilastatină a fost mai mare la pacienții cu scor APACHE > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) și la pacienții cu infecție cu *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat 500 mg doripenem în perfuzie cu durată de 1 oră, mediile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale doripenemului au fost de aproximativ 23 µg/ml, respectiv 36 µg.h/ml. În studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat 500 mg doripenem și 1 g doripenem în perfuzie cu durată de 4 ore, mediile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale doripenemului au fost de aproximativ 8 µg/ml și 17 µg/ml, respectiv de 34 µg.h/ml și 68 µg.h/ml. Nu se produce acumulare de doripenem după multiple perfuzii intravenoase, cu doze de 500 mg sau de 1 g la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile, la subiecții cu funcție renală normală.

Farmacocinetica doripenem în urma administrării în doză unică prin perfuzie cu durată de 4 ore la adulți cu fibroză chistică corespunde cu cea observată la adulți fără fibroză chistică. Nu au fost efectuate studii corespunzătoare, bine controlate pentru stabilirea siguranței și eficacității doripenem la pacienții cu fibroză chistică.

Distribuție

Legarea doripenemului de proteinele plasmatice a fost în medie de aproximativ 8,1% și este independentă de concentrațiile plasmatice. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 16,8 litri, similar cu volumul lichidului extracelular la om. Doripenemul se distribuie bine în mai multe țesuturi și fluide ale corpului, cum sunt țesutul uterin, lichidul retroperitoneal, țesutul prostatic, țesutul vezicii biliare și urină.

Metabolizare

Metabolizarea doripenemului la un metabolit cu inel deschis inactiv microbiologic se produce în principal pe calea dehidropeptidazei-1. Doripenemul este metabolizat puțin sau deloc prin intermediul citocromului P450 (CYP450). Studiile *in vitro* au stabilit că doripenem nu inhibă și nu induce activitatea izoformelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4.

Eliminare

Doripenemul se elimină nemodificat, în principal prin rinichi. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la adulții tineri și sănătoși este de aproximativ 1 oră și clearance-ul plasmatic este de aproximativ 15,9 l/oră. Clearance-ul renal mediu este de 10,3 l/oră. Mărirea acestei valori, cuplata cu scăderea semnificativă a eliminării doripenemului observată în administrarea concomitentă cu probenecid, sugerează că doripenemul este supus filtrării glomerulare, secreției tubulare și reabsorbției. La adulții tineri cărora li s-a administrat o doză unică de 500 mg de Doribax, 71% din doză a fost regăsită în urină sub formă de substanță activă nemodificată, respectiv 15% sub formă de metabolit cu inel deschis. După administrarea unei doze unice de 500 mg de doripenem marcată radioactiv, la adulții tineri și sănătoși, mai puțin de 1% din radioactivitatea totală a fost regăsită în materiile fecale. Farmacocinetica doripenemului este liniară la administrarea în perfuzie intravenoasă, timp de 1 oră pentru doze cuprinse între 500 mg și 2 g și timp de 4 ore pentru doze cuprinse între 500 mg și 1 g.

Insuficiența renală

După o doză unică de 500 mg de Doribax, ASC a doripenemului a crescut de 1,6 ori, respectiv de 2,8 ori și 5,1 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr 51-79 ml/min), respectiv moderată (ClCr 31-50 ml/min) și severă (ClCr ≤ 30 ml/min), comparativ cu subiecții tineri și sănătoși cu funcție renală normală (ClCr > 80 ml/min). ASC a metabolitului cu inel deschis inactiv microbiologic (doripenem-M-1) se presupune a fi considerabil mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții sănătoși. Ajustarea dozelor este necesară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

La pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă este necesară ajustarea dozei de Doribax (vezi pct. 4.2). În cadrul unui studiu în care 12 subiecți cu boală renală în stadiu terminal au primit o doză unică de 500 mg de doripenem sub formă de perfuzie i.v. cu durata de 1 oră, expunerea sistemică la doripenem și doripenem-M-1 a crescut în comparație cu subiecții sănătoși. Cantitatea de doripenem și doripenem-M-1 eliminată pe parcursul unei sesiuni de CVVH cu durata de 12 ore a fost de aproximativ 28% și respectiv, 10% din doză; iar pe parcursul unei ședințe de CVVHDF cu durata de 12 ore a fost de aproximativ 21% și respectiv, 8% din doză. Recomandările în ceea ce privește dozele la pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă au fost concepute pentru a obține o expunere sistemică la doripenem similară cu cea la subiecții cu funcție renală normală care primesc doripenem 500 mg prin perfuzie cu durata de 1 oră, pentru menținerea concentrațiilor de doripenem peste concentrația minimă inhibitoare de 1 mg/l pentru cel puțin 35% din intervalul de dozare, și pentru menținerea expunerilor la doripenem și la metabolitul doripenem-M-1 sub cele observate la perfuziile cu durata de 1 oră, cu 1 g de doripenem administrată o dată la 8 ore la subiecți sănătoși. Aceste recomandări cu privire la doze provin din modelarea datelor de la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care primesc terapie de substituție renală continuă și iau în considerare creșterile potențiale ale clearance-ului non-renal al carbapenemelor la pacienții cu insuficiență renală acută în comparație cu pacienții cu insuficiență renală cronică. Doripenem-M-1 a demonstrat o eliminare lentă la grupul de pacienți, iar timpul de înjumătățire plasmatică (și ASC) nu a fost stabilit în mod corespunzător. În consecință, nu se poate exclude posibilitatea ca expunerea obținută la pacienții care primesc terapie de substituție renală continuă să fie mai mare decât cea estimată și astfel mai mare decât expunerile la metaboliti observate pentru perfuzia cu durata de 1 oră cu 1 g doripenem administrată o dată la 8 ore la subiecți sănătoși. Nu se cunosc consecințele *in vivo* ale expunerilor crescute la metabolit deoarece nu sunt disponibile date privind activitatea farmacologică, cu excepția activității antimicrobiologice (vezi pct.4.4). Dacă doza de doripenem depășește doza recomandată pentru terapia de substituție renală continuă, expunerea sistemică la metabolitul doripenem-M-1 este și mai mare. Consecințele clinice ale unei astfel de creșteri ale expunerii sunt necunoscute.

Expunerile sistemice ale doripenem și doripenem-M-1 sunt substanțial crescute la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care primesc hemodializă comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu clinic în care șase subiecți cu insuficiență renală în stadiul terminal, au primit o doză unică de 500 mg de doripenem prin perfuzie intravenoasă, cantitatea de doripenem și doripenem-M-1 îndepărtată în cursul sesiunii de hemodializă de 4 ore a fost de aproximativ 46% și respectiv 6 % din doză. Informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a face recomandări privind ajustarea dozei la pacienții tratați prin dializă intermitentă sau alte tipuri de dializă decât prin terapia de substituție renală continuă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica doripenemului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Deoarece doripenemul nu pare că este metabolizat hepatic, nu se așteaptă ca farmacocinetica doripenem să fie afectată de insuficiența hepatică.

Vârstnici

Impactul vârstei asupra farmacocineticii doripenemului a fost evaluat la vârstnici sănătoși, de ambele sexe (cu vârsta cuprinsă între 66-84 ani). ASC a doripenemului a crescut cu 49% la vârstnici comparativ cu tinerii. Aceste modificări au fost atribuite în principal modificărilor funcției renale legate de vârstă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Sex

Influența genului asupra farmacocineticii doripenemului a fost evaluată la subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin. ASC a doripenemului a fost cu 13% mai mare la femei comparativ cu bărbații. Nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasă

Influența rasei asupra farmacocineticii doripenemului a fost examinată prin analiza farmacocinetică a populațiilor. Deoarece nu a fost observată nicio diferență semnificativă în clearance-ul mediu al doripenemului în grupurile rasiale, nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicității. Cu toate acestea, datorită modului în care au fost concepute studiile de toxicitate după doze repetate și diferențelor de farmacocinetică între om și animal, în aceste studii nu a fost asigurată o expunere continuă a animalelor.

Nu a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în studiile efectuate la șobolani și iepuri. Cu toate acestea, aceste studii au o relevanță limitată deoarece au fost efectuate cu doză zilnică unică, având ca rezultat o expunere mai mică de o zecime din durata expunerii zilnice la doripenem a animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.3.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Păstrarea soluțiilor reconstituite: după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), suspensia de Doribax din fiolă poate fi păstrată timp de până la o oră, la temperaturi sub 30°C, înainte de a fi transferată și diluată în flaconul de perfuzie.

După diluarea în flaconul de perfuzie, soluțiile reconstituite de Doribax păstrate la temperatura camerei sau în frigider trebuie completate în funcție de timpii din tabelul următor:

Timpi la care reconstituirea, diluarea și perfuzarea trebuie să fie terminate pentru soluțiile perfuzabile de Doribax

Soluția de perfuzat	Soluție păstrată la temperatura camerei	Soluție păstrată în frigider (2°-8°C)
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore*
⁺ Soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore*

* Odată scoase din frigider, perfuziile trebuie terminate în intervalul de timp indicat pentru stabilitatea la temperatura camerei, cu condiția ca timpul total de refrigerare, timpul de atingere a temperaturii camerei și timpul de perfuzie să nu depășească timpul indicat pentru stabilitatea în condițiile de refrigerare.

⁺ soluția perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) nu trebuie utilizată pentru perfuzii cu durata mai mare de 1 oră.

Stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru timpii și soluțiile descrise în tabelul de mai sus.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea

utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și ale soluțiilor perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml din sticlă clară de tip I.
Medicamentul este disponibil în cutii cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Doribax este reconstituit și apoi diluat înainte de perfuzare.

Pregătirea unei doze de 250 mg de soluție pentru perfuzie utilizând flaconul de 250 mg

1. Adăugați în flaconul de 250 mg, 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și agitați flaconul pentru a forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este pentru perfuzare directă.
3. Extrageți suspensia utilizând o seringă și un ac și adăugați-o într-o pungă de perfuzie care conține 50 ml sau 100 ml fie de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fie de soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă. Perfuzăți toată această soluție pentru a administra o doză de 250 mg de doripenem.

Soluțiile perfuzabile de Doribax pot varia de la soluții clare, incolore la soluții clare și ușor gălbui. Variațiile de culoare aflate între aceste limite nu afectează activitatea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doribax 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 500 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru perfuzie).

Pulbere cristalină de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doribax este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonii nosocomiale (inclusiv pneumonia dobândită în timpul ventilației mecanice)
- Infecții intra-abdominale complicate
- Infecții complicate ale tractului urinar

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate și administrarea în funcție de tipul de infecție sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Infecție	Doză	Frecvență	Durata perfuziei
Pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonia dobândită în timpul ventilației mecanice	500 mg sau 1 g*	la fiecare 8 ore	1 până la 4 ore**
Infecții intra-abdominale complicate	500 mg	la fiecare 8 ore	1 oră
ITU complicate, inclusiv pielonefrită	500 mg	la fiecare 8 ore	1 oră

* 1 g administrat la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durata de 4 ore poate fi luat în considerare la pacienții cu clearance renal crescut (în special la cei cu clearance al creatininei (ClCr) ≥ 150 ml/min) și/sau infecții cauzate de microorganisme patogene Gram-negativ nefermentative (cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp.). Această schemă de tratament se bazează pe datele de farmacocinetică/farmacodinamie (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

** Pe baza principalelor date de farmacocinetică/farmacodinamie, o perfuzie cu durata de 4 ore poate fi mai adecvată pentru infecția cu germeni patogeni mai puțin sensibili (vezi pct. 5.1). De asemenea, acest tip de dozaj trebuie luat în considerare în cazul infecțiilor deosebit de severe.

Durata tratamentului Durata uzuală a tratamentului cu doripenem este cuprinsă între 5-14 zile și depinde de gravitatea, locul infecției, microorganismul patogen și răspunsul clinic al pacientului. Durata uzuală a tratamentului pentru pacienții cu pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice este de 10 până la 14 zile și în mod frecvent, pentru pacienții infectați cu bacili Gram-negativ nefermentativi, se aplică durata situată în partea superioară a intervalului de timp (cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp.) (vezi pct. 5.1).

Doripenem a fost administrat până la 14 zile în studiile clinice și siguranța tratamentului pentru durate mai mari de timp nu a fost stabilită. După inițierea tratamentului cu doripenem pe cale intravenoasă,

este posibilă trecerea la terapia pe cale orală pentru completarea tratamentului, de îndată ce s-a obținut o ameliorare clinică.

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală moderată până la severă (vezi mai jos *Insuficiență renală* și pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei (ClCr) este > 50 și ≤ 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{ClCr} \geq 30$ și ≤ 50 ml/min) doza de doripenem trebuie să fie de 250 mg la fiecare 8 ore (vezi pct. 6.6). La pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{ClCr} < 30$ ml/min), doza de doripenem trebuie să fie de 250 mg la fiecare 12 ore (vezi pct. 6.6). La pacienții cărora li s-a prescris 1 g la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durată de 4 ore, doza trebuie ajustată similar (insuficiență renală moderată: 500 mg la fiecare 8 ore; insuficiență renală severă: 500 mg la fiecare 12 ore).

Datorită datelor clinice limitate și posibilității creșterii expunerii la doripenem și la metabolitul (metabolitul doripenem-M-1) acestuia, Doribax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Doze la pacienții dializați

Tabelul următor prezintă recomandările privind administrarea și dozarea Doribax la pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă:

Procedura CRRT	Rata de filtrare glomerulară	Doza	Frecvența	Durata perfuziei ^{a,b}	Atingerea țintei (CMI)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	la fiecare 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/ml

CRRT: terapie de substituție renală continuă; CVVH: hemofiltrare continuă veno-venoasă; CVVHDF: hemodiafiltrare continuă veno-venoasă; CMI: concentrația minimă inhibitoare

^a La pacienții cu insuficiență renală acută care sunt tratați prin CRRT este necesară o perfuzie cu durată de 4 ore, luând în considerare posibilitatea creșterii clearance-ului non-renal al carbapenem la pacienții cu insuficiență renală acută

^b Pacienții cu insuficiență renală cronică care primesc CRRT pot fi tratați printr-o perfuzie cu durată fie de 1 oră, fie de 4 ore. Pe baza principalelor date de farmacocinetică/farmacodinamică, o perfuzie cu durată de 4 ore poate fi mai adecvată pentru a mări procentual perioada din timpul intervalului de dozare în care concentrația plasmatică a doripenem depășește concentrația minimă inhibitoare ($\%T \geq \text{CMI}$) (vezi pct. 5.1).

Recomandările în ceea ce privește dozele pentru agenții patogeni cu $\text{CMI} \geq 1$ mg/l nu au fost stabilite la pacienții în terapie de substituție renală continuă, datorită potențialului de acumulare al doripenem și a metabolitului M1 al doripenem (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă monitorizarea atentă a siguranței la pacienții în terapie de substituție renală continuă, datorită datelor clinice limitate și a creșterii anticipate a expunerii la metabolitul M1 al doripenem (vezi pct. 4.4).

Informațiile sunt insuficiente pentru a face recomandări de ajustare a dozelor la pacienții care efectuează dializă sub alte forme (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Doribax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doribax trebuie reconstituit și ulterior diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă, timp de 1 la 4 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă

Hipersensibilitate la oricare alt medicament antibacterian din grupa carbapenemelor

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (de exemplu peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea doripenem pentru tratamentul unui anume pacient trebuie să ia în considerare oportunitatea utilizării medicamentului antibacterian carbapenem pe baza factorilor cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate și riscul de selecție a bacteriilor rezistente la carbapenem.

Trebuie luate precauții la alegerea medicamentului antibiotic și a dozei atunci când sunt tratați pacienți cu pneumonie asociată ventilației mecanice cu debut tardiv (spitalizare >5 zile) și în alte cazuri de pneumonii nozocomiale în care sunt suspectate sau confirmate microorganisme cu susceptibilitate mică, cum sunt *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp. (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Poate fi indicată utilizarea concomitentă a unui aminoglicozid atunci când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspectate sau dovedite de a fi implicate în indicațiile autorizate (vezi pct. 4.1).

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice) au apărut la pacienții care au primit antibiotice beta-lactamice. Înainte de începerea tratamentului cu Doribax, trebuie făcută o anamneză atentă privind antecedente de reacții de hipersensibilitate la alte substanțe din această clasă sau la antibiotice beta-lactamice. Doribax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu astfel de antecedente. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate la doripenem, tratamentul trebuie imediat întrerupt și trebuie luate măsuri adecvate. Reacții de hipersensibilitate acute și grave (anafilactice) necesită imediat tratament de urgență.

Crize convulsive

S-au raportat crize convulsive în timpul tratamentului cu alte carbapeneme, inclusiv doripenem (vezi pct. 4.8). În studiile clinice cu doripenem, crizele convulsive au apărut cel mai frecvent la pacienții cu tulburări pre-existente la nivelul sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, accident vascular cerebral sau crize convulsive în antecedente), cei cu funcție renală compromisă și la doze ce depășesc 500 mg.

Colită pseudomembranoasă

În timpul tratamentului cu Doribax s-a raportat colită pseudomembranoasă determinată de *Clostridium difficile*, care poate varia ca severitate de la forme ușoare la forme cu potențial letal. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul tratamentului sau după administrarea de Doribax (vezi pct. 4.8).

Dezvoltarea excesivă de bacterii non-rezistente

Administrarea de doripenem, similar altor medicamente antibiotice, a fost asociată cu apariția și selectarea de sușe rezistente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în cursul tratamentului. Dacă apare suprainfecția, trebuie luate măsuri adecvate. Utilizarea îndelungată de Doribax trebuie evitată.

Interacțiunea medicamentului cu acid valproic

Utilizarea concomitentă de doripenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Pneumonita la utilizarea pe cale inhalatorie

Când Doribax a fost utilizat în scop experimental pe cale inhalatorie a apărut pneumonita. De aceea, doripenem nu trebuie utilizat pe această cale.

Terapie de substituție renală continuă

La pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă, expunerea la doripenem metabolitul M 1 poate atinge valori pentru care în prezent nu sunt disponibile date de siguranță *in vivo*. Metabolitul este lipsit de activitate farmacologică țintită, dar alte posibile efecte farmacologice nu sunt cunoscute. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă și în condiții de siguranță (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Descrierea populației de pacienți tratați în studiile clinice

În două studii clinice efectuate la pacienți cu pneumonie nosocomială (N=979), 60% dintre pacienții evaluabili clinic tratați cu Doribax au avut pneumonie dobândită în timpul ventilației mecanice (PVM). Dintre aceștia, 50% au avut PVM cu debut tardiv (definit ca apariție după cinci zile de ventilație mecanică), 54% au avut un scor APACHE (Acute Physiology And Chronic Health-Evaluation) II >15 și 32% au fost tratați concomitent cu aminoglicozide (76% timp de peste 3 zile).

În două studii clinice efectuate la pacienți cu infecții intra-abdominale complicate (N=962) cea mai frecventă localizare anatomică a infecției evaluabilă microbiologic la pacienții tratați cu Doribax a fost apendicele (62%). Dintre aceștia, 51% au avut la momentul inițial peritonită generalizată. Alte surse de infecție au inclus perforarea colonului (20%), colecistită complicată (5%) și infecții cu alte localizări (14%). Unsprezece procente au avut un scor APACHE II >10, 9,5% au avut infecții post-operatorii, 27% au avut abcese intra-abdominale unice sau multiple și 4% au avut la momentul inițial bacteriemie concomitentă.

În două studii clinice la pacienți cu infecții complicate ale tractului urinar (N=1179), 52% dintre cei tratați cu Doribax, evaluabili microbiologic, au avut infecții complicate ale tractului urinar inferior și 48% au avut pielonefrită, din care 16% au fost forme complicate. În total, 54% dintre pacienți au avut complicații persistente, 9% au avut bacteriemie concomitentă și 23% au fost la momentul inițial infectați cu germeni uropatogeni rezistenți la levofloxacină.

Experiența la pacienții cu imunitate sever compromisă, la cei tratați cu imunosupresoare și cu neutropenie severă este limitată, deoarece această populație a fost exclusă din studiile de fază III.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Doripenem este puțin sau deloc metabolizat prin sistemul citocromului P450 (CYP450). Pe baza studiilor *in vitro* nu este de așteptat ca doripenem să inhibe sau să inducă activitatea CYP450. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase mediate de CYP450 (vezi pct. 5.2).

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de doripenem și acid valproic reduce semnificativ concentrațiile serice de acid valproic sub intervalul terapeutic. Concentrațiile serice reduse de acid valproic pot duce la un control neadecvat al crizelor convulsive. Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, concentrațiile serice de acid valproic au fost reduse semnificativ (ASC a scăzut cu 63%) după administrarea concomitentă de doripenem și acid valproic. Interacțiunea a avut un debut rapid. Deoarece pacienților li s-au administrat numai patru doze de doripenem, continuarea scăderii concentrațiilor serice de acid valproic în cazul administrării concomitente de lungă durată nu poate fi exclusă. De asemenea, s-au raportat scăderi ale concentrațiilor serice de acid valproic în cazul administrării concomitente cu alte medicamente din grupa carbapenemelor, atingând o reducere de 60% - 100% a concentrațiilor de acid valproic în aproximativ două zile. Prin urmare, trebuie luate în considerare terapii antibacteriene alternative sau tratamente anticonvulsivante suplimentare.

Probenecidul intră în competiție cu doripenemul pentru secreția tubulară renală și reduce clearance-ul renal al doripenemului. Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, ASC medie a doripenemului a crescut cu 75% după administrarea concomitentă de probenecid. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de probenecid cu Doribax. O interacțiune cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală nu poate fi exclusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru doripenem sunt disponibile date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile la animale în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Doribax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă doripenemul se excretă în laptele uman. Un studiu la șobolani a demonstrat că doripenem și metabolitul său sunt secretați în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea la sân sau de a continua/întrerupe terapia cu Doribax trebuie făcută luând în considerare beneficiul alăptării la sân pentru copil și beneficiul tratamentului cu Doribax pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele potențiale ale tratamentului cu doripenem asupra fertilității masculine sau feminine. Injectarea intravenoasă de doripenem nu a avut efecte adverse asupra fertilității generale a șobolanilor tratați masculi și femele sau asupra dezvoltării post-natale și performanței reproductive a puilor la doze ridicate de 1 g/kg/zi (pe baza ASC, cel puțin egală cu expunerea la om la doza de 500 mg administrată la fiecare 8 ore).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Doribax asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza reacțiilor adverse raportate nu se anticipează ca Doribax să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La 3142 de pacienți adulți (dintre care 1817 au primit Doribax) investigați pentru siguranța medicamentului în studii clinice de fază II și III, reacțiile adverse determinate de Doribax 500 mg la fiecare 8 ore au apărut cu o frecvență de 32%. Tratamentul cu Doribax a fost întrerupt datorită reacțiilor adverse la 0,1% din numărul total de pacienți. Reacțiile adverse la medicament care au dus la întreruperea tratamentului au fost greața (0,1%), diareea (0,1%), pruritul (0,1%), infecțiile micotice ale vulvei (0,1%), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (0,2%) și erupția cutanată tranzitorie (0,2%). Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea (10%), diareea (9%) și greața (8%).

Profilul de siguranță la aproximativ 500 pacienți cărora li s-a administrat 1 g Doribax la fiecare 8 ore sub forma unei perfuzii cu durată de 4 ore în studii clinice experimentale de fază I, II și III a fost în concordanță cu profilul de siguranță al pacienților cărora li s-au administrat 500 mg la fiecare 8 ore.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabel

Reacțiile adverse identificate în cursul studiilor clinice și după punerea piață cu Doribax sunt listate mai jos în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață a Doribax	
Infecții și infestări	Frecvente: candidoză orală, infecție micotică vulvară
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: trombocitopenie, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4) Frecvență necunoscută: anafilaxie (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: cefalee Mai puțin frecvente: crize convulsive (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Frecvente: flebită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: greață, diaree Mai puțin frecvente: colită cu <i>C. difficile</i> (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie Frecvență necunoscută: epidermoliză toxică necrotică, sindrom Stevens-Johnson

4.9 Supradozaj

Într-un studiu de fază I la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat doripenem 2 g perfuzat timp de 1 oră, la fiecare 8 ore, timp de 10 până la 14 zile, incidența erupției cutanate tranzitorii a fost foarte frecventă (5 din 8 subiecți). Erupția cutanată tranzitorie a dispărut în decurs de 10 zile după întreruperea tratamentului cu doripenem.

În caz de supradozaj, Doribax trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament general de susținere, până când are loc eliminarea renală. Doribax poate fi eliminat prin terapie de substituție renală continuă sau prin hemodializă (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu sunt disponibile informații privind utilizarea oricăreia dintre aceste terapii în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH04.

Mecanism de acțiune

Doripenem este un medicament antibacterian de sinteză, din grupa carbapenemelor.

Doripenem își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea biosintezei peretelui celular bacterian. Doripenem inactivează multiple proteine-ligand esențiale ale penicilinei (PLEP), având ca rezultat inhibarea sintezei peretelui celular și consecutiv moarte celulară.

In vitro, doripenem a demonstrat că are un potențial redus să antagonizeze sau să fie antagonizat de alte medicamente antibacteriene. A fost observată activitate aditivă sau sinergie redusă cu amikacina și levofloxacină pentru *Pseudomonas aeruginosa*, și cu daptomicina, linezolidă, levofloxacină și vancomicina pentru bacterii Gram-pozitive.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Studiile preclinice de farmacocinetică/farmacodinamie au demonstrat că, similar altor medicamente antibacteriene beta-lactamice, timpul cât concentrațiile plasmatice de doripenem depășesc concentrația minimă inhibitorie (%T>CMI) pentru microorganismul infectant este cel mai bine corelat cu eficacitatea. Simulările tip Monte Carlo utilizând rezultatele antibiogramelor obținute în studiile de fază III finalizate și datele de farmacocinetică de la populație au arătat că obiectivul %T>CMI de 35% a fost obținut în peste 90% din numărul pacienților cu pneumonie nosocomială, infecții complicate ale tractului urinar și infecții intra-abdominale complicate, pentru toate gradele de funcție renală.

Prelungirea duratei de perfuzie cu doripenem la 4 ore maximizează %T>CMI pentru o doză dată și constituie baza opțiunii de a administra perfuzii de 4 ore la pacienții cu pneumonie nosocomială, inclusiv cu pneumonie dobândită în timpul ventilației mecanice. La pacienții grav bolnavi sau la cei cu un răspuns imun insuficient, o durată a perfuziei de 4 ore poate fi mai adecvată când CMI a doripenemului pentru microorganismul/microorganismele cunoscut(te) sau suspectat(te) s-a demonstrat a fi sau se așteaptă a fi > 0,5 mg/l, pentru a atinge un prag-țintă de 50% din T>CMI la cel

puțin 95% din numărul pacienților (vezi pct. 4.2). Simulările tip Monte Carlo susțin utilizarea unei doze de 500 mg în perfuzie cu durată de 4 ore, la fiecare 8 ore, la subiecții cu funcție renală normală, având ca obiectiv microorganismele cu CMI la doripenem ≤ 4 mg/l.

Mecanisme de rezistență

Mecanismele rezistenței bacteriene care afectează doripenemul cuprind inactivarea substanței active de către enzimele ce hidrolizează carbapenemul, PLEP mutante sau dobândite, scăderea permeabilității membranei externe și efluxul activ. Doripenem este stabil la hidroliza celor mai multe beta-lactamaze, inclusiv penicilinazele și cefalosporinazele produse de bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative, cu excepția situațiilor relativ rare a beta-lactamazelor capabile să hidrolizeze carbapenemii. Tulpinile rezistente la alte carbapeneme prezintă, în general, o rezistență concomitentă la doripenem. Stafilococul metilino-rezistent trebuie întotdeauna considerat ca fiind rezistent la doripenem. Similar altor medicamente antibacteriene, incluzând carbapenemele, s-a demonstrat că doripenem poate determina selectarea de tulpini bacteriene rezistente.

Concentrații critice

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) critice stabilite de Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt, după cum urmează :

Fără legătură cu specia	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
Stafilococi	rezultat din CMI la metilcină
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 4$ mg/ml
<i>Streptococcus</i> spp. altul decât <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
Enterococi	„obiectiv inadecvat”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml
<i>N. gonorrhoeae</i>	DI (date insuficiente)
Anaerobi	$S \leq 1$ mg/ml și $R > 1$ mg/ml

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru anumite specii și este de dorit obținerea de informații de la nivel local, în special în tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie să avem în vedere opinia expertului când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului antibacterian este, cel puțin în unele tipuri de infecții, discutabilă.

Focare localizate de infecții determinate de microorganisme rezistente la carbapenem au fost raportate în Uniunea Europeană. Informațiile de mai jos oferă o orientare aproximativă despre probabilitatea ca microorganismul să fie sensibil sau nu la doripenem.

Specii Frecvent Sensibile:

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis *^s

Staphylococcus aureus (numai tulpini sensibile la metilcină)*[^]

Staphylococcus spp. (numai tulpini sensibile la metilcină)[^]

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus spp.

Aerobi Gram-negativ

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Haemophilus influenzae *

*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumonia**
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Anaerobi

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

Specii pentru care rezistența câștigată poate fi o problemă:

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

Microorganisme inerent rezistente:

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecium

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* activitatea contra acestor specii a fost demonstrată în studii clinice

§ specii cu sensibilitate naturală intermediară

+ specii cu >50% rezistență dobândită prezente în unul sau mai multe state membre UE

∩ toți stafilococii metilicilino-rezistenți trebuie considerați ca fiind rezistenți la doripenem

Date din studiile clinice

Pneumonia asociată ventilației mecanice

Un studiu efectuat la 233 pacienți cu pneumonie asociată ventilației mecanice cu debut tardiv nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea unui tratament investigațional cu doripenem cu durată de 7 zile (1 g la 8 ore, administrat sub formă de perfuzie cu durată de 4 ore) comparativ cu un tratament cu durată de 10 zile cu imipenem/cilastatină (1 g la 8 ore, administrat sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră). Studiul a fost întrerupt precoce pe baza recomandării unui comitet independent de monitorizare a datelor. Rata de vindecare clinică în ziua 10 a fost numeric mai scăzută la subiecții din brațul cu doripenem în cadrul seturilor de analiză microbiologică principală în intenție de tratament (MITT) (45,6% versus 56,8%; ÎI 95%: -26,3%; 3,8%) și al celor co-principale evaluabile din punct de vedere microbiologic (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); ÎI 95% -34,7%; 0,8%). Rata totală/globală a mortalității generale în ziua 28 a fost numeric superioară în cazul pacienților tratați cu

doripenem, în cadrul setului de analiză MITT (21,5% versus 14,8%; IÎ 95%: -5,0%; 18,5%). Diferența frecvenței de vindecare clinică între doripenem versus imipenem/cilastatină a fost mai mare la pacienții cu scor APACHE > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) și la pacienții cu infecție cu *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat 500 mg doripenem în perfuzie cu durată de 1 oră, mediile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale doripenemului au fost de aproximativ 23 $\mu\text{g/ml}$, respectiv 36 $\mu\text{g.h/ml}$. În studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat 500 mg doripenem și 1 g doripenem în perfuzie cu durată de 4 ore, mediile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale doripenemului au fost de aproximativ 8 $\mu\text{g/ml}$ și 17 $\mu\text{g/ml}$, respectiv de 34 $\mu\text{g.h/ml}$ și 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Nu se produce acumulare de doripenem după multiple perfuzii intravenoase, cu doze de 500 mg sau de 1 g la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile, la subiecții cu funcție renală normală.

Farmacocinetica doripenem în urma administrării în doză unică prin perfuzie cu durată de 4 ore la adulți cu fibroză chistică corespunde cu cea observată la adulți fără fibroză chistică. Nu au fost efectuate studii corespunzătoare, bine controlate pentru stabilirea siguranței și eficacității doripenem la pacienții cu fibroză chistică.

Distribuție

Legarea doripenemului de proteinele plasmatice a fost în medie de aproximativ 8,1% și este independentă de concentrațiile plasmatice. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 16,8 litri, similar cu volumul lichidului extracelular la om. Doripenemul se distribuie bine în mai multe țesuturi și fluide ale corpului, cum sunt țesutul uterin, lichidul retroperitoneal, țesutul prostatic, țesutul vezicii biliare și urină.

Metabolizare

Metabolizarea doripenemului la un metabolit cu inel deschis inactiv microbiologic se produce în principal pe calea dehidropeptidazei-1. Doripenemul este metabolizat puțin sau deloc prin intermediul citocromului P450 (CYP450). Studiile *in vitro* au stabilit că doripenem nu inhibă și nu induce activitatea izoformelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4.

Eliminare

Doripenemul se elimină nemodificat, în principal prin rinichi. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la adulții tineri și sănătoși este de aproximativ 1 oră și clearance-ul plasmatic este de aproximativ 15,9 l/oră. Clearance-ul renal mediu este de 10,3 l/oră. Mărirea acestei valori, cuplata cu scăderea semnificativă a eliminării doripenemului observată în administrarea concomitentă cu probenecid, sugerează că doripenemul este supus filtrării glomerulare, secreției tubulare și reabsorbției. La adulții tineri cărora li s-a administrat o doză unică de 500 mg de Doribax, 71% din doză a fost regăsită în urină sub formă de substanță activă nemodificată, respectiv 15% sub formă de metabolit cu inel deschis. După administrarea unei doze unice de 500 mg de doripenem marcată radioactiv, la adulții tineri și sănătoși, mai puțin de 1% din radioactivitatea totală a fost regăsită în materiile fecale.

Farmacocinetica doripenemului este liniară la administrarea în perfuzie intravenoasă, timp de 1 oră pentru doze cuprinse între 500 mg și 2 g și timp de 4 ore pentru doze cuprinse între 500 mg și 1 g.

Insuficiența renală

După o doză unică de 500 mg de Doribax, ASC a doripenemului a crescut de 1,6 ori, respectiv de 2,8 ori și 5,1 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr 51-79 ml/min), respectiv moderată (ClCr 31-50 ml/min) și severă ($\text{ClCr} \leq 30$ ml/min), comparativ cu subiecții tineri și sănătoși cu funcție renală normală ($\text{ClCr} > 80$ ml/min). ASC a metabolitului cu inel deschis inactiv microbiologic (doripenem-M-1) se presupune a fi considerabil mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții sănătoși. Ajustarea dozelor este necesară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

La pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă este necesară ajustarea dozei de Doribax (vezi pct. 4.2). În cadrul unui studiu în care 12 subiecți cu boală renală în stadiu terminal au primit o doză unică de 500 mg de doripenem sub formă de perfuzie i.v. cu durata de 1 oră, expunerea sistemică la doripenem și doripenem-M-1 a crescut în comparație cu subiecții sănătoși. Cantitatea de doripenem și doripenem-M-1 eliminată pe parcursul unei sesiuni de CVVH cu durata de 12 ore a fost de aproximativ 28% și respectiv, 10% din doză; iar pe parcursul unei ședințe de CVVHDF cu durata de 12 ore a fost de aproximativ 21% și respectiv, 8% din doză. Recomandările în ceea ce privește dozele la pacienții aflați în terapie de substituție renală continuă au fost concepute pentru a obține o expunere sistemică la doripenem similară cu cea la subiecții cu funcție renală normală care primesc doripenem 500 mg prin perfuzie cu durata de 1 oră, pentru menținerea concentrațiilor de doripenem peste concentrația minimă inhibitoare de 1 mg/l pentru cel puțin 35% din intervalul de dozare, și pentru menținerea expunerilor la doripenem și la metabolitul doripenem-M-1 sub cele observate la perfuziile cu durata de 1 oră, cu 1 g de doripenem administrată o dată la 8 ore la subiecți sănătoși. Aceste recomandări cu privire la doze provin din modelarea datelor de la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care primesc terapie de substituție renală continuă și iau în considerare creșterile potențiale ale clearance-ului non-renal al carbapenemelor la pacienții cu insuficiență renală acută în comparație cu pacienții cu insuficiență renală cronică. Doripenem-M-1 a demonstrat o eliminare lentă la grupul de pacienți, iar timpul de înjumătățire plasmatică (și ASC) nu a fost stabilit în mod corespunzător. În consecință, nu se poate exclude posibilitatea ca expunerea obținută la pacienții care primesc terapie de substituție renală continuă să fie mai mare decât cea estimată și astfel mai mare decât expunerile la metaboliti observate pentru perfuzia cu durata de 1 oră cu 1 g doripenem administrată o dată la 8 ore la subiecți sănătoși. Nu se cunosc consecințele *in vivo* ale expunerilor crescute la metabolit deoarece nu sunt disponibile date privind activitatea farmacologică, cu excepția activității antimicrobiologice (vezi pct.4.4). Dacă doza de doripenem depășește doza recomandată pentru terapia de substituție renală continuă, expunerea sistemică la metabolitul doripenem-M-1 este și mai mare. Consecințele clinice ale unei astfel de creșteri ale expunerii sunt necunoscute.

Expunerile sistemice ale doripenem și doripenem-M-1 sunt substanțial crescute la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care primesc hemodializă comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu clinic în care șase subiecți cu insuficiență renală în stadiul terminal, au primit o doză unică de 500 mg de doripenem prin perfuzie intravenoasă, cantitatea de doripenem și doripenem-M-1 îndepărtată în cursul sesiunii de hemodializă de 4 ore a fost de aproximativ 46% și respectiv 6 % din doză. Informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a face recomandări privind ajustarea dozei la pacienții tratați prin dializă intermitentă sau alte tipuri de dializă decât prin terapia de substituție renală continuă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica doripenemului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Deoarece doripenemul nu pare că este metabolizat hepatic, nu se așteaptă ca farmacocinetica doripenem să fie afectată de insuficiența hepatică.

Vârstnici

Impactul vârstei asupra farmacocineticii doripenemului a fost evaluat la vârstnici sănătoși, de ambele sexe (cu vârsta cuprinsă între 66-84 ani). ASC a doripenemului a crescut cu 49% la vârstnici comparativ cu tinerii. Aceste modificări au fost atribuite în principal modificărilor funcției renale legate de vârstă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Sex

Influența genului asupra farmacocineticii doripenemului a fost evaluată la subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin. ASC a doripenemului a fost cu 13% mai mare la femei comparativ cu bărbații. Nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasă

Influența rasei asupra farmacocineticii doripenemului a fost examinată prin analiza farmacocinetică a populațiilor. Deoarece nu a fost observată nicio diferență semnificativă în clearance-ul mediu al doripenemului în grupurile rasiale, nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicității. Cu toate acestea, datorită modului în care au fost concepute studiile de toxicitate după doze repetate și diferențelor de farmacocinetică între om și animal, în aceste studii nu a fost asigurată o expunere continuă a animalelor.

Nu a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în studiile efectuate la șobolani și iepuri. Cu toate acestea, aceste studii au o relevanță limitată deoarece au fost efectuate cu doză zilnică unică, având ca rezultat o expunere mai mică de o zecime din durata expunerii zilnice la doripenem a animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.3.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Păstrarea soluțiilor reconstituite: după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), suspensia de Doribax din fiolă poate fi păstrată timp de până la o oră, la temperaturi sub 30°C, înainte de a fi transferată și diluată în flaconul de perfuzie.

După diluarea în flaconul de perfuzie, soluțiile reconstituite de Doribax păstrate la temperatura camerei sau în frigider trebuie completate în funcție de timpii din tabelul următor:

Timpi la care reconstituirea, diluarea și perfuzarea trebuie să fie terminate pentru soluțiile perfuzabile de Doribax

Soluția de perfuzat	Soluție păstrată la temperatura camerei	Soluție păstrată în frigider (2°-8°C)
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore*
⁺ Soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore*

* Odată scoase din frigider, perfuziile trebuie terminate în intervalul de timp indicat pentru stabilitatea la temperatura camerei, cu condiția ca timpul total de refrigerare, timpul de atingere a temperaturii camerei și timpul de perfuzie să nu depășească timpul indicat pentru stabilitatea în condițiile de refrigerare.

⁺ soluția perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) nu trebuie utilizată pentru perfuzii cu durata mai mare de 1 oră.

Stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru timpii și soluțiile descrise în tabelul de mai sus.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea

utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și ale soluțiilor perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml din sticlă clară de tip I.

Medicamentul este disponibil în cutii cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Doribax este reconstituit și apoi diluat înainte de perfuzare.

Pregătirea unei doze de 500 mg de soluție pentru perfuzie utilizând flaconul de 500 mg

1. Adăugați în flaconul de 500 mg, 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și agitați flaconul pentru a se forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este indicată pentru perfuzare directă.
3. Extrageți suspensia utilizând o seringă și un ac și adăugați-o într-o pungă de perfuzie care conține fie 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie 100 ml de soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă. Perfuzăți toată această soluție pentru a administra o doză de 500 mg de doripenem.

Pregătirea unei doze de 250 mg de soluție pentru perfuzie utilizând flaconul de 500 mg

1. Adăugați în flaconul de 500 mg, 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și agitați flaconul pentru a forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este pentru perfuzare directă.
3. Extrageți suspensia utilizând o seringă și un ac și adăugați-o într-o pungă de perfuzie care conține fie 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie 100 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă.
4. Extrageți 55 ml din această soluție din flaconul de perfuzie și aruncați lichidul. Perfuzăți toată soluția rămasă pentru a administra doza de 250 mg de doripenem.

Soluțiile perfuzabile de Doribax pot varia de la soluții clare, incolore la soluții clare și ușor gălbui. Variațiile de culoare aflate între aceste limite nu afectează activitatea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Nu este cazul

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Doribax 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
doripenem

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 250 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Destinat unei singure utilizări

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Doribax 250 mg pulbere pentru perfuzie
doripenem

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține doripenem 250 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

250 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare IV

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Destinat unei singure utilizări

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Doribax 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
doripenem

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 500 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Destinat unei singure utilizări

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Doribax 500 mg pulbere pentru perfuzie
doripenem

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține doripenem 500 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

500 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare IV

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Destinat unei singure utilizări

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/467/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Doribax 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă doripenem

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Doribax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Doribax
3. Cum să utilizați Doribax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Doribax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Doribax și pentru ce se utilizează

Doribax conține substanța activă doripenem. Acest medicament este un antibiotic ce acționează prin distrugerea diferitelor tipuri de bacterii (germeni) care determină infecții în diferite părți ale corpului.

Doribax este utilizat în tratamentul adulților pentru următoarele infecții:

- Pneumonie (un tip grav de infecții toracice sau ale plămânului) pe care o puteți lua din spital sau dintr-un loc asemănător. Este inclusă și pneumonia pe care o luați când un aparat vă ajută să respirați.
- Infecții complicate ale zonei din jurul stomacului dumneavoastră (infecții abdominale).
- Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv infecții renale și cazuri în care infecția s-a extins în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Doribax

Nu utilizați Doribax

- Dacă sunteți alergic la doripenem.
- Dacă sunteți alergic la alte antibiotice, cum sunt peniciline, cefalosporine sau carbapeneme (care sunt utilizate pentru a trata diverse infecții), puteți fi, de asemenea, alergic și la Doribax.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele de mai sus se aplică și în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Doribax.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Doribax adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- Boli renale. Medicul dumneavoastră poate considera necesar să scadă doza de Doribax.
- Diaree. Este important să spuneți medicului dumneavoastră că ați avut diaree cu sânge înainte, în timpul sau după tratamentul cu Doribax. Este posibil să aveți o boală numită colită (o inflamație a intestinului). **Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareei fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.**

- Afecțiuni la nivelul sistemului nervos central cum este accidentul vascular cerebral sau antecedentele de crize convulsive. Crizele convulsive s-au raportat în timpul tratamentului cu Doribax și antibiotice care acționează în mod similar cu Doribax. Dacă antibioticele, inclusiv Doribax, distrug unele bacterii, alte bacterii și ciuperci pot continua să crească mai mult decât este normal. Acest fenomen este denumit proliferare. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa eventuale semne de proliferare și vă va trata, dacă este cazul.

Doribax nu trebuie inhalat deoarece poate produce inflamația plămânului (pneumonită).

Copii și adolescenți

Doribax nu trebuie administrat la copii sau adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece nu sunt disponibile suficiente informații pentru a fi siguri că Doribax poate fi utilizat în condiții de siguranță la copii și adolescenți.

Doribax împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamente dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau medicamente din plante medicinale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **acid valproic sau valproat de sodiu** (utilizate în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare, migrenelor sau schizofreniei)
- **probenecid** (utilizat în tratamentul gutei sau al valorilor mari de acid uric în sânge).

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax în asociere cu aceste alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a utiliza Doribax, dacă:

- Sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax.
- Alăptați sau intenționați să alăptați. Cantități mici din acest medicament pot trece în laptele de mamă și pot afecta sugarul. De aceea, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Doribax să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Doribax

Ce doză de Doribax este utilizată

- Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Doribax necesară și durata tratamentului.

Adulți (inclusiv pacienți cu vârsta peste 65 de ani)

- Doza uzuală este de 500 mg la fiecare opt ore. Fiecare doză este administrată pe o perioadă de una până la patru ore.
- Durata tratamentului este de obicei de 5 până la 14 zile.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă va reduce doza de Doribax la 250 mg la fiecare 8 ore sau 12 ore, administrată pe o durată de una până la patru ore.

Cum se administrează Doribax

- Doribax va fi preparat și vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală printr-o perfuzie intravenoasă cu durata de una până la patru ore (numită uneori „picătură cu picătură”).

Dacă utilizați mai mult Doribax decât trebuie

Simptomele supradozajului pot include erupții trecătoare pe piele. Dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat prea mult Doribax, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați Doribax

Dacă sunteți îngrijorat că ați uitat să luați o doză de Doribax, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Este important să primiți tratamentul cu Doribax pe toată durata considerată de medicul dumneavoastră necesară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare din aceste manifestări, deoarece este posibil să aveți nevoie urgentă de tratament medical:

- Umflare bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii, erupție trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație dificilă. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie) și pot pune viața în pericol.
- Reacții grave pe piele, cu erupție generalizată la nivelul pielii constând în descumări și vezicule la nivelul gurii, ochilor și organelor genitale (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson).
- Dacă aveți diaree cu sânge înaintea, în timpul sau după tratamentul cu Doribax (colită cu *Clostridium difficile*)

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie
- Diaree.
- Senzație de rău (greață)
- Inflamația peretelui venei la locul administrării perfuziei intravenoase (sau „picătură cu picătură”) în venă (flebită).
- Infecții micotice (afte) la nivelul gurii sau vaginului
- Creștere a valorilor unor enzime hepatice în sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Scăderea numărului de plachete sanguine, care poate crește riscul de apariție a vânătăilor și sângerărilor
- Scăderea numărului de celule albe din sânge care poate crește riscul de apariție a infecțiilor
- Crize convulsive.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Doribax

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon. Primele două cifre indică luna. Următoarele patru indică anul. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Doribax

- Substanța activă este doripenem. Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 250 mg

Cum arată Doribax și conținutul ambalajului

Doribax este o pulbere cristalizată de culoare albă sau alb-gălbuie, ambalată în flacon din sticlă. Doribax este disponibil în cutii cu 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

Espania

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Doribax este reconstituit și apoi diluat înainte de perfuzare.

Prepararea unei doze de 250 mg pentru soluție perfuzabilă utilizând flaconul de 250 mg

1. Adăugați 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de 250 mg și agitați flaconul pentru a forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este pentru perfuzare directă.
3. Extrageți suspensia folosind o seringă și un ac și adăugați-o într-un flacon de perfuzie care conține 50 ml sau 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), sau soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă. Perfuzăți toată soluția rămasă pentru a administra doza de 250 mg de doripenem.

Soluțiile perfuzabile de Doribax pot varia de la soluții clare, incolore la soluții clare și ușor gălbui. Variațiile de culoare aflate între aceste limite nu afectează activitatea medicamentului.

Păstrarea soluțiilor reconstituite

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), suspensia de Doribax din fiolă poate fi păstrată timp de până la o oră, la temperaturi sub 30°C, înainte de a fi transferată și diluată în flaconul de perfuzie.

După diluarea în flaconul de perfuzie, soluțiile reconstituite de Doribax păstrate la temperatura camerei sau în frigider trebuie completate în funcție de timpii din tabelul următor:

Timpi la care reconstituirea, diluarea și perfuzarea trebuie să fie terminate pentru soluțiile perfuzabile de Doribax

Soluția de perfuzat	Soluție păstrată la temperatura camerei	Soluție păstrată în frigider (2°-8°C)
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore*
⁺ Soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore*

* Odată scoase din frigider, perfuziile trebuie terminate în intervalul de timp indicat pentru stabilitatea la temperatura camerei, cu condiția ca timpul total de refrigerare, timpul de atingere a temperaturii camerei și timpul de perfuzie să nu depășească timpul indicat pentru stabilitatea în condițiile de refrigerare.

⁺ soluția perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) nu trebuie utilizată pentru perfuzii cu durată mai mare de 1 oră.

Stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru timpii și soluțiile descrise în tabelul de mai sus.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Doribax 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă doripenem

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Doribax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Doribax
3. Cum să utilizați Doribax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Doribax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Doribax și pentru ce se utilizează

Doribax conține substanța activă doripenem. Acest medicament este un antibiotic. ce acționează prin distrugerea diferitelor tipuri de bacterii (germeni) care determină infecții în diferite părți ale corpului.

Doribax este utilizat în tratamentul adulților pentru următoarele infecții:

- Pneumonie (un tip grav de infecții toracice sau ale plămânului) pe care o puteți lua din spital sau dintr-un loc asemănător. Este inclusă și pneumonia pe care o luați când un aparat vă ajută să respirați.
- Infecții complicate ale zonei din jurul stomacului dumneavoastră (infecții abdominale).
- Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv infecții renale și cazuri în care infecția s-a extins în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Doribax

Nu utilizați Doribax

- Dacă sunteți alergic la doripenem.
- Dacă sunteți alergic la alte antibiotice, cum sunt peniciline, cefalosporine sau carbapeneme (care sunt utilizate pentru a trata diverse infecții), puteți fi, de asemenea, alergic și la Doribax.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele de mai sus se aplică și în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Doribax.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Doribax adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- Boli renale. Medicul dumneavoastră poate considera necesar să scadă doza de Doribax.
- Diaree. Este important să spuneți medicului dumneavoastră că ați avut diaree cu sânge înainte, în timpul sau după tratamentul cu Doribax. Este posibil să aveți o boală numită colită (o inflamație a intestinului). **Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareei fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.**
- Afecțiuni la nivelul sistemului nervos central cum este accidentul vascular cerebral sau antecedentele de crize convulsive. Crizele convulsive s-au raportat în timpul tratamentului cu

Doribax și cu antibiotice care acționează în mod similar cu Doribax. Dacă antibioticele, inclusiv Doribax, distrug unele bacterii, alte bacterii și ciuperci pot continua să crească mai mult decât este normal. Acest fenomen este denumit proliferare. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa eventuale semne de proliferare și vă va trata, dacă este cazul.

Doribax nu trebuie inhalat deoarece poate produce inflamația plămânului (pneumonită).

Copii și adolescenți

Doribax nu trebuie administrat la copii sau adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece nu sunt disponibile suficiente informații pentru a fi siguri că Doribax poate fi utilizat în condiții de siguranță la copii și adolescenți.

Doribax împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamente dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau medicamente din plante medicinale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **acid valproic sau valproat de sodiu** (utilizate în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare, migrenelor sau schizofreniei)
- **probenecid** (utilizat în tratamentul gutei sau al valorilor mari de acid uric în sânge). Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax în asociere cu aceste alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a utiliza Doribax, dacă:

- Sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax.
- Alăptați sau intenționați să alăptați. Cantități mici din acest medicament pot trece în laptele de mamă și pot afecta sugarul. De aceea, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Doribax în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Doribax să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Doribax

Ce doză de Doribax este utilizată

- Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Doribax necesară și durata tratamentului.

Adulți (inclusiv pacienți cu vârsta peste 65 de ani)

- Doza uzuală este de 500 mg la fiecare opt ore. Fiecare doză este administrată pe o perioadă de una până la patru ore.
- Durata tratamentului este de obicei de 5 până la 14 zile.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă va reduce doza de Doribax la 250 mg la fiecare 8 ore sau 12 ore, administrată pe o durată de una până la patru ore.

Cum se administrează Doribax

- Doribax va fi preparat și vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală printr-o perfuzie intravenoasă cu durata de una până la patru ore (numită uneori „picătură cu picătură”).

Dacă utilizați mai mult Doribax decât trebuie

Simptomele supradozajului pot include erupții trecătoare pe piele. Dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat prea mult Doribax, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați Doribax

Dacă sunteți îngrijorat că ați uitat să luați o doză de Doribax, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Este important să primiți tratamentul cu Doribax pe toată durata considerată de medicul dumneavoastră necesară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare din aceste manifestări, deoarece este posibil să aveți nevoie urgentă de tratament medical:

- Umflare bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii, erupție trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație dificilă. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie) și pot pune viața în pericol.
- Reacții grave pe piele, cu erupție generalizată la nivelul pielii constând în descumări și vezicule la nivelul gurii, ochilor și organelor genitale (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson).
- Dacă aveți diaree cu sânge înaintea, în timpul sau după tratamentul cu Doribax (colită cu *Clostridium difficile*)

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie
- Diaree. - Senzație de rău (greață)
- Inflamația peretelui venei la locul administrării perfuziei intravenoase (sau „picătură cu picătură”) în venă (flebită).
- Infecții micotice (afte) la nivelul gurii sau vaginului
- Creșterea a valorilor unor enzime hepatice în sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Scăderea numărului de plachete sanguine, care poate crește riscul de apariție a vânătăilor și sângerărilor
- Scăderea numărului de celule albe din sânge care poate crește riscul de apariție a infecțiilor
- Crize convulsive

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Doribax

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon. Primele două cifre indică luna. Următoarele patru indică anul. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Doribax

- Substanța activă este doripenem. Fiecare flacon conține doripenem monohidrat echivalent cu doripenem 500 mg

Cum arată Doribax și conținutul ambalajului

Doribax este o pulbere cristalizată de culoare albă sau alb-gălbuie, ambalată în flacon din sticlă. Doribax este disponibil în cutii cu 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf

Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson&Johnson România SRL

Tel: +40 21 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Doribax este reconstituit și apoi diluat înainte de perfuzare.

Prepararea unei doze de 500 mg pentru soluție perfuzabilă utilizând flaconul de 500 mg

1. Adăugați 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de 500 mg și agitați flaconul pentru a se forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este indicată pentru perfuzare directă.
3. Extrageți suspensia folosind o seringă și un ac și adăugați-o într-un flacon de perfuzie care conține 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă. Perfuzati toată această soluție pentru a administra doza de 500 mg de doripenem.

Prepararea unei doze de 250 mg pentru soluție perfuzabilă utilizând flaconul de 500 mg

1. Adăugați 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de 500 mg și agitați flaconul pentru a forma o suspensie.
2. Inspectați vizual suspensia pentru a verifica dacă există corpi străini. Notă: suspensia nu este pentru perfuzare directă.

3. Extrageți suspensia folosind o seringă și un ac și adăugați-o într-un flacon de perfuzie care conține 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) și amestecați până la dizolvarea completă.
4. Extrageți 55 ml din această soluție din flaconul de perfuzie și aruncați lichidul. Perfuzati toată soluția rămasă pentru a administra doza de 250 mg de doripenem.

Soluțiile perfuzabile de Doribax pot varia de la soluții clare, incolore la soluții clare și ușor gălbui. Variațiile de culoare aflate între aceste limite nu afectează activitatea medicamentului.

Păstrarea soluțiilor reconstituite

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), suspensia de Doribax din fiolă poate fi păstrată timp de până la o oră, la temperaturi sub 30°C, înainte de a fi transferată și diluată în flaconul de perfuzie.

După diluarea în flaconul de perfuzie, soluțiile reconstituite de Doribax păstrate la temperatura camerei sau în frigider trebuie completate în funcție de timpii din tabelul următor:

Timpi la care reconstituirea, diluarea și perfuzarea trebuie să fie terminate pentru soluțiile perfuzabile de Doribax

Soluția de perfuzat	Soluție păstrată la temperatura camerei	Soluție păstrată în frigider (2°-8°C)
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore*
⁺ Soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore*

* Odată scoase din frigider, perfuziile trebuie terminate în intervalul de timp indicat pentru stabilitatea la temperatura camerei, cu condiția ca timpul total de refrigerare, timpul de atingere a temperaturii camerei și timpul de perfuzie să nu depășească timpul indicat pentru stabilitatea în condițiile de refrigerare.

⁺ soluția perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) nu trebuie utilizată pentru perfuzii cu durată mai mare de 1 oră.

Stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru timpii și soluțiile descrise în tabelul de mai sus.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.