

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Doribax 250 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 250 mg doripenému.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok (prášok na infúziu)

Biely až slabo žltkastý takmer biely kryštalický prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doribax je určený na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Nozokomiálna pneumónia (vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc)
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Komplikované infekcie močového traktu

Liek sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami, ktoré sa týkajú správneho použitia antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka a podávanie podľa typu infekčného ochorenia sa uvádza v nasledujúcej tabuľke:

Infekčné ochorenie	Dávka	Dávkový interval	Trvanie infúzie
Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 g*	každých 8 hodín	1 alebo 4 hodiny**
Komplikovaná intraabdominálna infekcia	500 mg	každých 8 hodín	1 hodina
Komplikovaná infekcia močového traktu, vrátane pyelonefritídy	500 mg	každých 8 hodín	1 hodina

* 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie možno zvážiť u pacientov so zvýšeným renálnym klírensom (obzvlášť u tých s klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 150 ml/min) a/alebo pri infekciách spôsobených nefermentujúcimi gramnegatívnymi patogénmi (napr. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.). Tento režim dávkovania je založený na FK/FD údajoch (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

** Najmä, ak sa zoberie do úvahy FK/FD, štvorhodinová infúzia môže byť vhodnejšia pre infekcie menej citlivými patogénmi (pozri časť 5.1). Dávkovanie sa má zvážiť tiež u obzvlášť závažných infekcií.

Dĺžka liečby

Zvyčajná dĺžka liečby doripenénom trvá 5 až 14 dní a má ju určovať závažnosť a miesto infekcie, infekčný patogén ako aj klinická odpoveď pacienta. Zvyčajné trvanie liečby u pacientov s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc, je 10 až 14 dní a u pacientov infikovaných nefermentujúcimi gramnegatívnymi patogénmi (napr. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.) sa pohybuje na hornej hranici (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách sa doripeném podával najviac 14 dní a bezpečnosť dlhšie trvajúcej liečby nebola stanovená. Po začatí liečby doripenénom podávaným intravenózne je možné v prípade zlepšenia klinického stavu prejsť na vhodnú perorálnu liečbu, aby sa liečebný cyklus dokončil.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutné upravovať dávku, s výnimkou prípadov so stredne závažným až závažným poškodením funkcie obličiek (pozri *Poškodenie funkcie obličiek* nižšie a časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažným poškodením funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu (CrCl) je > 50 až ≤ 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky.

U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min) má byť dávka doripenému 250 mg každých 8 hodín (pozri časť 6.6). U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sa má doripeném podávať v dávke 250 mg každých 12 hodín (pozri časť 6.6). U pacientov, ktorým bol predpísaný 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie, sa má dávka upraviť podobne (stredne závažné poškodenie funkcie obličiek: 500 mg každých 8 hodín; závažné poškodenie funkcie obličiek: 500 mg každých 12 hodín).

Doribax sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek z dôvodu nedostatočných klinických údajov a očakávanej zvýšenej expozície doripenému a jeho metabolitu (doripeném-M-1) (pozri časť 5.2).

Dávka u dialyzovaných pacientov

Dávkovanie a odporúčania na podávanie Doribaxu pre pacientov na kontinuálnych renálnych nahradzujúcich terapiách sú uvedené v nasledovnej tabuľke.

Typ kRNT	Miera glomerulárnej filtrácie	Dávka	Frekvencia	Trvanie infúzie ^{a,b}	Cieľový výsledok (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l

kRNT: kontinuálna renálna nahradzujúca terapia; CVVH: kontinuálna veno-venózna hemofiltrácia; CVVHDF: kontinuálna veno-venózna hemodiafiltrácia; MIC: minimálna inhibičná koncentrácia (z angl. minimum inhibitory concentration)

^a U pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou liečených kRNT sa požaduje podávanie infúzie v trvaní 4 hodín, pričom treba vziať do úvahy možné zvýšenie ne-renálneho klírensu karbapenémov u pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou.

^b Pacienti s chronickým poškodením obličiek na kRNT môžu byť liečení infúziou v trvaní buď 1 alebo 4 hodín. Predovšetkým, ak sa zoberie do úvahy FK/FD, môže byť 4 hodiny trvajúce podávanie infúzie vhodnejšie na maximalizovanie podielu doby, kedy plazmatická koncentrácia doripenému počas dávkovacieho intervalu prevyší minimálnu inhibičnú koncentráciu (%T > MIC) (pozri časť 5.1).

Pre kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu neboli stanovené odporúčania na dávkovanie pri patogénoch s MIC > 1 mg/l, z dôvodu možnej akumulácie doripenému a metabolitu doripeném-M-1 (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii sa odporúča starostlivé sledovanie bezpečnosti z dôvodu obmedzených klinických údajov a očakávanej zvýšenej expozície metabolitu doripeném-M-1 (pozri časť 4.4).

Napriek tomu nie sú dostatočné informácie na to, aby bolo možné dať odporúčania o úprave dávkovania pre pacientov na iných formách dialýzy (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Doribaxu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podania

Pred podaním intravenózne infúzie v trvaní 1 alebo 4 hodín sa má Doribax rozpustiť a ďalej riediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo

Precitlivenosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo

Vážna precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, ťažká kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. na penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Pri voľbe doripenému na liečbu jednotlivého pacienta treba vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika na základe faktorov ako závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko voľby pri baktériách rezistentných na karbapeném.

Pri liečbe pacientov s neskorým prepuknutím pneumónie spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc (> 5 dní hospitalizácie) a v prípade iných nozokomiálnych pneumónií s podozrivými alebo známymi patogénmi so zníženou citlivosťou, ako napríklad *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. (pozri časti 4.2 a 5.1), je potrebná opatrnosť pri výbere antibiotika a dávky.

Súbežné použitie aminoglykozidu môže byť indikované pri podozrení alebo potvrdení, že sa infekcie *Pseudomonas aeruginosa* týkajú schválených indikácií (pozri časť 4.1).

Hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa vyskytli vážne a občas fatálne hypersenzitívne (anafylaktické) reakcie. Skôr, ako sa pristúpi k liečbe Doribaxom, je potrebné starostlivo pátrať po predchádzajúcich hypersenzitívnych reakciách pacienta na iné liečivá tejto triedy alebo na betalaktámové antibiotiká. Doribax sa má opatrne podávať pacientom s takouto anamnézou. Ak sa vyskytne hypersenzitívna reakcia na doripeném, liek treba okamžite vysadiť a zaviesť patričné opatrenia. Závažné akútne hypersenzitívne (anafylaktické) reakcie si vyžadujú okamžité ošetrenie na pohotovosti.

Epileptické záchvaty

Počas liečby s karbapenémami, vrátane doripenému (pozri časť 4.8), boli hlásené záchvaty. V klinických štúdiách s doripenémom sa záchvaty najčastejšie vyskytli u pacientov s existujúcimi poruchami centrálného nervového systému (CNS) (napr. mozgová porážka alebo záchvaty v anamnéze), so zhoršenou funkciou obličiek a pri dávkach vyšších ako 500 mg.

Pseudomembranózna kolitída

Bola hlásená pseudomembranózna kolitída vyvolaná *Clostridium difficile* pri liečbe Doribaxom. Závažnosť kolitídy môže kolísať od miernej až po život ohrozujúcu. Z tohto dôvodu je dôležité mať na pamäti uvedenú diagnózu u pacientov, ktorí dostanú hnačku pri podávaní Doribaxu alebo následne po ňom (pozri časť 4.8).

Premnoženie nesenzitívnych baktérií

Podávanie doripenému, ako aj ostatných antibiotík, sa spájalo s objavením sa a výberom kmeňov so zníženou citlivosťou. Počas liečby je potrebné pacientov pozorne sledovať. Ak sa vyskytne superinfekcia, je nevyhnutné urobiť príslušné opatrenia. Má sa predísť dlhotrvajúcemu používaniu Doribaxu.

Lieková interakcia s kyselinou valproovou

Súčasné užívanie doripenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pneumonitída s inhalačným použitím

Keď sa Doribax s výskumným zámerom použil inhalačne, vyskytla sa pneumonitída. Preto sa doripeném nemá podávať týmto spôsobom.

Kontinuálna renálna nahradzujúca terapia

Expozícia metabolitu doripeném-M-1 u pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii môže byť zvýšená na úrovne, pre ktoré nie sú v súčasnosti k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti *in vivo*. Metabolit nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu, ale iné farmakologické vplyvy nie sú známe. Preto sa odporúča starostlivé sledovanie bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 5.2).

Opis populácie pacientov liečenej v klinických štúdiách

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s nozokomiálnou pneumóniou (N = 979) malo 60 % pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné klinicky hodnotiť, pneumóniu spojenú s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia, VAP). Z týchto pacientov v 50 % prípadov sa VAP rozvinula neskoro (definované ako výskyt po 5 dňoch mechanickej ventilácie), 54 % prípadov malo skóre APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 a 32 % súčasne užívalo aminoglykozidy (76 % viac ako 3 dni).

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (N = 962) najčastejším anatomickým miestom infekcie u pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné mikrobiologicky hodnotiť, bol appendix (62 %). Z týchto pacientov 51 % malo pred liečbou generalizovanú peritonitídu. Medzi ďalšie zdroje infekcie patrila perforácia hrubého čreva (20 %), komplikovaná cholecystitída (5 %) a infekcie na iných miestach (14 %). Skóre APACHE II > 10 malo 11 % pacientov, 9,5 % malo pooperačné infekcie, 27 % malo solitárne alebo mnohopočetné intraabdominálne abscesy a 4 % malo súčasne bakterémiu na začiatku liečby.

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s komplikovanými infekciami močového traktu (N = 1 179) 52 % pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné mikrobiologicky hodnotiť, malo komplikované infekcie dolného močového traktu a 48 % pyelonefritídu, z toho u 16 % bola komplikovaná. Celkovo 54 % pacientov malo perzistentnú komplikáciu, 9 % sprievodnú bakterémiu a 23 % bolo na začiatku infikovaných uropatogénom rezistentným na levofloxacin.

Skúsenosti u pacientov, ktorí majú vážne oslabený imunitný systém a podstupujú imunosupresívnu liečbu a u pacientov so závažnou neutropéniou sú limitované, pretože táto skupina pacientov bola z III. fázy štúdií vylúčená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Doripeném nepodlieha metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP450), alebo mu podlieha len vo veľmi malej miere. Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že doripeném bude inhibovať alebo indukovať aktivity CYP450. Z tohto dôvodu sa neočakávajú žiadne liekové interakcie súvisiace s CYP450 (pozri časť 5.2).

Zistilo sa, že súčasné podávanie doripenému a kyseliny valproovej výrazne znižuje sérové hladiny kyseliny valproovej pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. V interakčnej štúdii sa po súčasnom podaní doripenému a kyseliny valproovej výrazne znížila sérová koncentrácia kyseliny valproovej (AUC sa znížila o 63 %). Interakcia mala rýchly nástup. Keďže pacientom boli podané iba štyri dávky doripenému, nemožno vylúčiť ďalší pokles hladiny kyseliny valproovej pri dlhodobom súčasnom užívaní. Pokles hladín kyseliny valproovej bol zaznamenaný aj keď sa podávala súčasne s inými karbapenémovými látkami, dosahujúc 60 – 100 % pokles hladiny kyseliny valproovej za približne dva dni. Treba zvážiť alternatívnu antibakteriálnu alebo antiepileptickú liečbu.

Probenecid vstupuje do kompetície s doripenémom o renálnu tubulárnu sekréciu a znižuje renálny klírens doripenému. V interakčnej štúdii sa priemerná AUC doripenému zvýšila o 75 % po súčasnom podaní s probenecidom. Preto sa neodporúča podávať Doribax spolu s probenecidom. Nedá sa vylúčiť interakcia s inými liekmi eliminovanými renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku doripenému. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Doribax má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Nie je známe, či sa doripeném vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiu na potkanoch sa ukázalo, že doripeném a jeho metabolit prechádzajú do mlieka. Rozhodnutie o tom, či pokračovať v dojčení alebo prestať dojčiť, či pokračovať v terapii alebo ju vysadiť, sa má opierať o zváženie prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu terapie Doribaxom pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o potenciálnych účinkoch liečby doripenémom na fertilitu mužov alebo žien. Intravenózna injekcia doripenému nemala žiadne nežiaduce účinky na celkovú fertilitu liečených samcov a samic potkanov ani na postnatálny vývoj a reprodukčné správanie potomkov pri dávkach vo výške 1 g/kg/deň (na základe AUC, prinajmenšom rovné expozícii u ľudí v dávke 500 mg podávanej každých 8 hodín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Doribaxu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe hlásených nežiaducich reakcií na liek sa nepredpokladá, že by liečba Doribaxom mohla mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U 3 142 dospelých pacientov (z nich 1 817 dostávalo Doribax) hodnotených z hľadiska bezpečnosti v II. a III. fáze klinických skúšaní sa nežiaduce reakcie vyvolané podávaním Doribaxu v dávke 500 mg každých 8 hodín vyskytli v 32 % prípadov. Doribax bol vysadený z dôvodu nežiaducich reakcií na liek celkovo u 0,1 % pacientov. Nežiaducimi reakciami na liek, ktoré si vyžiadali vysadenie Doribaxu, bola nauzea (0,1 %), hnačka (0,1 %), pruritus (0,1 %), mykotická infekcia vulvy (0,1 %), zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (0,2 %) a vyrážka (0,2 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (10 %), hnačka (9 %) a nauzea (8 %).

Bezpečnostný profil u približne 500 pacientov, ktorí v klinických štúdiách fázy I, II a III dostávali Doribax 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie, bol v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov dostávajúcich 500 mg každých 8 hodín.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na liek identifikované počas klinických štúdií a z postmarketingových skúseností s Doribaxom sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie na liek zistené počas klinických štúdií a z postmarketingových skúseností s Doribaxom	
Infekcie a nákazy	Časté: orálna kandidóza, mykotická infekcia vulvy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.4) Neznáme: anafylaxia (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy Menej časté: epileptické záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Časté: flebitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: nauzea, hnačka Menej časté: kolitída vyvolaná <i>C. difficile</i> (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: pruritus, vyrážka Neznáme: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm

4.9 Predávkovanie

V I. fáze štúdie bol u zdravých subjektov, ktorým bol doripeném 2 g podávaný formou infúzie 1 hodinu každých 8 hodín po dobu 10 až 14 dní, výskyt vyrážky veľmi častý (5 z 8 subjektov). Vyrážka zmizla do 10 dní po ukončení podávania doripenému.

Pri predávkovaní je potrebné Doribax vysadiť a poskytovať celkovú podpornú liečbu dovtedy, kým nenastane renálne vylučovanie. Doribax je možné odstrániť kontinuálnou renálnou nahradzujúcou terapiou alebo hemodialýzou (pozri časť 5.2). Nie sú však dostupné žiadne informácie o použití niektorej tejto liečby na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne látky na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH04.

Spôsob účinku

Doripeném je syntetická karbapenémová antibakteriálna látka.

Doripeném prejavuje svoje baktericídne pôsobenie inhibovaním biosyntézy bakteriálnej bunkovej steny. Inaktivuje mnohopočetné hlavné proteíny viažuce penicilín (penicillin-binding proteins, PBP), čoho výsledkom je inhibícia syntézy bunkovej steny s následným odumretím bunky.

In vitro doripeném ukázal nízky potenciál antagonizovať iné antibakteriálne látky alebo podliehať ich antagonizmu. Pozorovala sa aditívna aktivita alebo slabá synergia s amikacínom a levofloxacínom pri *Pseudomonas aeruginosa* a grampozitívnych baktériách s daptomycínom, linezolidom, levofloxacínom a vankomycínom.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Podobne ako pri iných betalaktámových antimikrobiálnych látkach, v predklinických farmakokinetických/farmakodynamických (FK/FD) štúdiách sa ukázalo, že čas, kedy plazmatická koncentrácia doripenému presahuje minimálnu inhibičnú koncentráciu (% T > MIC) infekčného mikroorganizmu, najlepšie koreluje s účinnosťou. Výsledky z ukončenej III. fázy klinických skúšaní simulácií citlivosti patogénu Monte Carlo a populačné údaje FK ukazujú, že % T > MIC cieľ 35 % sa dosiahol u viac než 90 % pacientov s nozokomiálnou pneumóniou, komplikovanou infekciou močového traktu a komplikovanou intraabdominálnou infekciou, a to pri všetkých stupňoch renálnej funkcie.

Predĺženie času podávania infúzie doripenému na 4 hodiny maximalizuje % T > MIC pri danej dávke a je základom pre možnosť podávať 4-hodinové infúzie pacientom s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc. U vážne chorých pacientov alebo u tých, ktorí majú poškodenú imunitnú reakciu, môže byť vhodnejšia infúzia trvajúca 4 hodiny v prípade, že MIC doripenému pre známe alebo podozrivé patogény je, alebo sa predpokladá, že bude > 0,5 mg/l s cieľom dosiahnutia žiadaného výsledku 50 % T > MIC aspoň u 95 % pacientov (pozri časť 4.2). Simulácie Monte Carlo podporili podávanie dávky 500 mg vo 4-hodinových infúziách každých 8 hodín u osôb s normálnou renálnou funkciou pre cieľové patogény s MIC doripenému ≤ 4 mg/l.

Mechanizmus rezistencie

Medzi mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré ovplyvňujú doripeném, patrí inaktivácia liečiva enzýmami hydrolyzujúcimi karbapeném, mutantné alebo získané PBP, znížená priepustnosť vonkajšej membrány a aktívny eflux. Doripeném je stabilný voči hydrolýze väčšiny betalaktamáz, vrátane penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapeném. Druhy rezistentné na iné karbapenémy vo všeobecnosti vykazujú korezistenciu na doripeném. Stafylokoky rezistentné na meticilín sa majú vždy považovať za rezistentné na doripeném. Tak ako pri iných antimikrobiálnych látkach, vrátane karbapenémov, dokázalo sa, že doripeném selektuje rezistentné bakteriálne kmene.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

Nezaradené kmene	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafylokoky	odvozené od hraničnej hodnoty meticilínu
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. iné než <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokoky	„nevhodný cieľ“
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	NE (nedostatočná evidencia)
Anaeróby	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť v závislosti od geografických a časových faktorov, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, obzvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. V prípade potreby treba vyhľadať odbornú radu, ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že využiteľnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcie otázná.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované ohniská infekcií vyvolané mikroorganizmami rezistentnými na karbapenémy. Nižšie uvedené informácie poskytujú len orientačné vodidlo ohľadne pravdepodobnosti, či daný mikroorganizmus bude citlivý na doripeném, alebo nie.

Bežne citlivé kmene:

Grampozitívne aeróbne baktérie

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (iba kmene citlivé na meticilín)*[^]

Staphylococcus spp. (iba kmene citlivé na meticilín)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**^s

Streptococcus spp.

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Haemophilus influenzae**

*Escherichia coli**

*Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Anaeróbne baktérie

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

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém:

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

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou:

Grampozitívne aeróbne baktérie
Enterococcus faecium

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

- * druhy, voči ktorým sa v klinických štúdiách aktivita potvrdila
- \$ druhy, ktoré vykazujú prirodzenú intermediálnu citlivosť
- + druhy s > 50 % získanou rezistenciou v jednom alebo viacerých členských štátoch
- ^ všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sa majú považovať za rezistentné na doripeném

Údaje z klinických štúdií

Pneumónia spojená s mechanickou ventiláciou pľúc

Štúdia s 233 pacientmi s neskorým prepuknutím pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc, zlyhala pri dokázaní non-inferiority skúšanej 7-dňovej liečby doripenémom (1 g každých 8 hodín vo forme 4 hodiny trvajúcej infúzie) v porovnaní s 10-dňovou liečbou imipenémom/cilastatinom (1 g každých 8 hodín vo forme 1 hodinu trvajúcej infúzie). Navyše bolo umožnené podávať pacientom adjuvantnú liečbu. Na odporúčanie nezávislej komisie sledujúcej údaje bola štúdia ukončená skôr. Miera vyliečenia na konci liečby v 10. deň bola početne nižšia u subjektov v ramene s doripenémom v analýze primárnej mikrobiologickej odpovede podľa liečebného úmyslu (MITT) (45,6 % verus 56,8 %; 95 % interval spoľahlivosti (IS): -26,3 %; 3,8 %) a ko-primárneho mikrobiologického vyhodnotenia (ME) (49,1 % [28/57] verus 66,1 % [39/59]); 95 % IS: -34,7 %; 0,8 %). V analýze MITT bola po 28 dňoch celková miera úmrtnosti početne vyššia u subjektov liečených doripenémom (21,5 % verus 14,8 %; 95 % IS: -5,0 %; 18,5 %). Rozdiel v miere vyliečenia medzi doripenémom a imipenémom/cilastatinom bol väčší u pacientov so skóre APACHE > 15 (16/45 [36 %] verus 23/46 [50 %]) a u pacientov s infekciou *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] verus 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerná $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ doripenému u zdravých jedincov po podaní dávky 500 mg 1-hodinovou infúziou počas štúdií predstavuje približne pri $C_{\max}$ 23 $\mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-\infty}$ 36 $\mu\text{g.h/ml}$.

Priemerná $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ doripenému u zdravých jedincov po podaní dávky 500 mg a 1 gramu 4-hodinovou infúziou počas štúdií predstavuje približne pri $C_{\max}$ 8 $\mu\text{g/ml}$ a 17 $\mu\text{g/ml}$, pri $AUC_{0-\infty}$ je to 34 $\mu\text{g.h/ml}$ a 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Nedochádza ku kumulácii doripenému po opakovanom podávaní intravenózných infúzií či už dávky 500 mg alebo 1 gram, ak sa doripeném podáva každých 8 hodín počas 7 až 10 dní subjektom s normálnou renálnou funkciou.

Po 4-hodinovej infúzii je farmakokinetika jednorazovej dávky doripenému u dospelých s cystickou fibrózou konzistentná s farmakokinetikou u dospelých bez cystickej fibrózy. Neuskutočnili sa dostatočné a riadne kontrolované štúdie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti u pacientov s cystickou fibrózou.

Distribúcia

Priemerná väzba doripenému na bielkoviny plazmy je približne 8,1 % a nezávisí od koncentrácie v plazme. Distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 16,8 l, podobný objemu extracelulárnej tekutiny u človeka. Doripeném dobre prechádza do viacerých telesných tekutín a tkanív, akým je tkanivo maternice, retroperitoneálna tekutina, tkanivo prostaty, žľázka a moč.

Biotransformácia

Metabolizmus doripenému na mikrobiologicky neaktívny metabolit s otvoreným kruhom prebieha prevažne prostredníctvom dehydropeptidázy-I. Doripeném nepodlieha metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP450), alebo mu podlieha len vo veľmi malej miere. V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že doripeném neinhibuje ani neindukuje pôsobenie izoforiem CYP (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4).

Eliminácia

Doripeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami. Priemerný terminálny plazmatický polčas vylučovania doripenému u zdravých mladých dospelých je približne 1 hodina a plazmatický klírens okolo 15,9 l/hod. Priemerný renálny klírens je 10,3 l/hod. Magnitúda tejto hodnoty spolu s významným poklesom eliminácie doripenému, aký pozorujeme pri súčasnom podávaní probenecidu, poukazuje na to, že doripeném podlieha glomerulárnej filtrácii, tubulárnej sekrécii aj reabsorpcii. U zdravých mladých dospelých, ktorí dostali jednorazovú dávku 500 mg Doribaxu, sa 71 % dávky obnovilo v moči ako nezmenené liečivo a 15 % ako metabolit s otvoreným kruhom. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg rádioaktívne značeného doripenému zdravým mladým dospelým sa menej než 1 % celkovej rádioaktivity obnovilo v stolici. Farmakokinetika doripenému je lineárna v rozsahu dávky 500 mg až 2 g, ak sa podáva formou intravenózneho infúzie 1 hodinu a 500 mg až 1 g, ak sa podáva formou intravenózneho infúzie 4 hodiny.

Poškodenie funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky 500 mg Doribaxu sa AUC doripenému zvýšila 1,6-násobne u osôb s miernym poškodením renálnej funkcie (CrCl 51–79 ml/min), 2,8-násobne u osôb so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CrCl 31–50 ml/min) a 5,1-násobne u osôb so závažným poškodením funkcie obličiek ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami rovnakého veku s normálnou renálnou funkciou ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). Očakáva sa, že AUC mikrobiologicky neaktívneho metabolitu s otvoreným kruhom (doripeném-M-1) bude výrazne zväčšená u pacientov s vážnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými subjektami. Úprava dávky je potrebná u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov dostávajúcich kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu je potrebná úprava dávky Doribaxu (pozri časť 4.2). V štúdií, v ktorej 12 pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu dostalo jednorazovú 500 mg dávku doripenému v podobe 1-hodinovej i.v. infúzie, bola systémová expozícia doripenému a doripenému-M-1 zvýšená v porovnaní so zdravými jedincami. Množstvo doripenému a doripenému-M-1, ktoré bolo odstránené počas 12-hodinovej procedúry CVVH bolo približne 28 % resp. 10 % dávky, a počas 12-hodinovej procedúry CVVHDF to bolo približne 21 %

resp. 8 % dávky. Pre pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii boli vytvorené odporúčania na dávkovanie na dosiahnutie podobných systémových expozícií doripenému ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek, ktorí dostali 500 mg doripenému v podobe 1-hodinovej infúzie, na udržanie koncentrácie doripenému nad minimálnou inhibičnou koncentráciou 1 mg/l najmenej 35 % dávkovacieho intervalu a na udržanie expozície doripenému a metabolitu doripeném-M-1 pod hodnoty pozorované pri podaní 1-hodinovej infúzie 1 g doripenému každých 8 hodín zdravým jedincom. Tieto odporúčania na dávkovanie boli odvodené z modelových údajov od jedincov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu, ktorí dostávali kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu, pričom sa zoberalo do úvahy možné zvýšenie ne-renálneho klirensu karbapenémov u pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou v porovnaní s pacientmi s chronickým poškodením obličiek. V skupine pacientov sa doripeném-M-1 vylučoval pomaly a počas (a AUC) nebol dostatočne stanovený. Preto sa nedá vylúčiť, že dosiahnutá expozícia u pacientov dostávajúcich kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu bude vyššia ako sa očakávalo a teda vyššia ako expozícia metabolitu pozorovaná pri podaní 1-hodinovej infúzie 1 g doripenému každých 8 hodín zdravým jedincom. Dôsledky zvýšených expozícií metabolitu pre *in vivo* nie sú známe, pretože údaje o farmakologickej aktivite, okrem antimikrobiologickej aktivity, chýbajú (pozri časť 4.4). Ak sa pri kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii zvýši dávka doripenému nad odporúčanú dávku, systémová expozícia metabolitu doripeném-M-1 sa zvýši ešte viac. Klinické následky takeého zvýšenia expozície nie sú známe.

Systémová expozícia doripenému a doripenému-M-1 je značne zvýšená u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu, ktorí dostávajú hemodialýzu, v porovnaní so zdravými jedincami. V štúdiu, kde 6 pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu dostalo jednorazovú dávku 500 mg doripenému intravenóznou infúziou, odstránené množstvo doripenému a doripenému-M-1 počas 4-hodinovej hemodialýzy predstavovalo približne 46 % resp. 6 % dávky. Nie sú dostatočné informácie na to, aby bolo možné dať odporúčania o úprave dávkovania u pacientov na intermitentnej hemodialýze alebo dialyzačných metódach iných ako kontinuálna renálna nahradzujúca terapia (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika doripenému u pacientov s poškodenou funkciou pečene nebola stanovená. Keďže sa zdá, že doripeném nepodlieha metabolizmu v pečeni, neočakáva sa, že by poškodenie funkcie pečene ovplyvnilo farmakokinetiku doripenému.

Starší pacienti

Vplyv veku na farmakokinetiku doripenému sa hodnotil u zdravých starších mužov a žien (66- až 84-ročných). AUC doripenému sa zvýšila o 49 % u starších dospelých v porovnaní s mladými dospelými. Tieto zmeny boli prevažne pripísané zmenám funkcie obličiek súvisiacich s vekom. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov, s výnimkou prípadov so stredne závažnou až závažnou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku doripenému sa hodnotil u zdravých mužov a žien. AUC doripenému bola o 13 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Neodporúča sa úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

Rasa

Vplyv rasy na farmakokinetiku doripenému sa skúmal v populačnej analýze farmakokinetiky. Nepozoroval sa významný rozdiel v priemernom klírense doripenému v rámci skupín podľa rasy a z tohto dôvodu sa neodporúča upravovať dávku v závislosti od rasy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Vzhľadom k dizajnu štúdie toxicity po opakovanom podávaní a k rozdielom vo farmakokinetike u zvierat a u ľudí nebola v týchto štúdiách zaistená nepretržitá expozícia u zvierat.

V štúdiách s potkanmi a králikmi sa nepozorovala reprodukčná toxicita. Tieto štúdie majú obmedzený význam, pretože sa vykonali po jednorazovej dennej dávke, čo viedlo u zvierat k expozícii doripenému menšej ako jedna desatina dennej dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.3.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Uchovávanie rekonstituovaného roztoku: Po rozpustení sterilnou vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) suspenziu Doribaxu v liekovke možno uchovávať 1 hodinu pri teplote do 30 °C pred jej preložením do infúzneho vrečka a zriedením.

Po zriedení v infúznom vrečku je potrebné infúziu Doribaxu uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke pri dodržiavaní času uchovávaní podľa nasledujúcej tabuľky:

Čas, do ktorého musí prebehnúť rozpustenie, zriedenie a podanie infúzie infúzneho roztoku Doribaxu

Infúzny roztok	Roztok uchovávaný pri izbovej teplote	Roztok uchovávaný v chladničke (2 °C-8 °C)
injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodín	72 hodín*
⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodín*

* Po vybratí infúzie z chladničky je potrebné dokončiť jej prípravu do času stability pri izbovej teplote za podmienky, že celkový čas chladenia, čas na dosiahnutie izbovej teploty a čas podania infúzie nepresiahne čas stability pri uchovávaní v chladničke.

⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %) sa nemá používať pri infúziách, ktoré trvajú dlhšie ako 1 hodinu.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa dokázala pre tie časové obdobia a roztoky, ktoré sú vyššie uvedené v tabuľke.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné liek použiť okamžite. Ak sa tak nestane, za dobu a podmienky uchovávaní lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne by to nemalo byť viac než 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rozpustenie a zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po nariadení a infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra 20 ml liekovka zo skla Typu I.

Liek sa dodáva papierových škatuliach obsahujúcich 10 liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá jedna liekovka je len na jednorazové použitie.

Doribax sa pred podaním infúzie rozpúšťa a potom ďalej riedi.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 250 mg použitím 250 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 250 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.
3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 50 ml alebo 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie. Podajte infúziu celého tohto roztoku, čo predstavuje dávku 250 mg doripenému.

Sfarbenie infúzných roztokov Doribaxu môže kolísať od číreho a bezfarebného po číre a slabožlté. Farebné obmeny v tomto rozmedzí nemajú vplyv na účinok lieku.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Doribax 500 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 500 mg doripenému.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok (prášok na infúziu)

Biely až slabo žltkastý takmer biely kryštalický prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doribax je určený na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Nozokomiálna pneumónia (vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc)
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Komplikované infekcie močového traktu

Liek sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami, ktoré sa týkajú správneho použitia antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka a podávanie podľa typu infekčného ochorenia sa uvádza v nasledujúcej tabuľke:

Infekčné ochorenie	Dávka	Dávkový interval	Trvanie infúzie
Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 g*	každých 8 hodín	1 alebo 4 hodiny**
Komplikovaná intraabdominálna infekcia	500 mg	každých 8 hodín	1 hodina
Komplikovaná infekcia močového traktu, vrátane pyelonefritídy	500 mg	každých 8 hodín	1 hodina

* 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie možno zvážiť u pacientov so zvýšeným renálnym klírensom (obzvlášť u tých s klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 150 ml/min) a/alebo pri infekciách spôsobených nefermentujúcimi gramnegatívnymi patogénmi (napr. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.). Tento režim dávkovania je založený na FK/FD údajoch (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

** Najmä, ak sa zoberie do úvahy FK/FD, štvorhodinová infúzia môže byť vhodnejšia pre infekcie menej citlivými patogénmi (pozri časť 5.1). Dávkovanie sa má zvážiť tiež u obzvlášť závažných infekcií.

Dĺžka liečby

Zvyčajná dĺžka liečby doripenémom trvá 5 až 14 dní a má ju určovať závažnosť a miesto infekcie, infekčný patogén ako aj klinická odpoveď pacienta. Zvyčajné trvanie liečby u pacientov s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc, je 10 až 14 dní a u pacientov infikovaných nefermentujúcimi gramnegatívnymi patogénmi (napr. *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.) sa pohybuje na hornej hranici (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách sa doripeném podával najviac 14 dní a bezpečnosť dlhšie trvajúcej liečby nebola stanovená. Po začatí liečby doripenémom podávaným intravenózne je možné v prípade zlepšenia klinického stavu prejsť na vhodnú perorálnu liečbu, aby sa liečebný cyklus dokončil.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutné upravovať dávku, s výnimkou prípadov so stredne závažným až závažným poškodením funkcie obličiek (pozri *Poškodenie funkcie obličiek* nižšie a časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažným poškodením funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu (CrCl) je > 50 až ≤ 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky.

U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min) má byť dávka doripenému 250 mg každých 8 hodín (pozri časť 6.6). U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sa má doripeném podávať v dávke 250 mg každých 12 hodín (pozri časť 6.6). U pacientov, ktorým bol predpísaný 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie, sa má dávka upraviť podobne (stredne závažné poškodenie funkcie obličiek: 500 mg každých 8 hodín; závažné poškodenie funkcie obličiek: 500 mg každých 12 hodín).

Doribax sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek z dôvodu nedostatočných klinických údajov a očakávanej zvýšenej expozície doripenému a jeho metabolitu (doripeném-M-1) (pozri časť 5.2).

Dávka u dialyzovaných pacientov

Dávkovanie a odporúčania na podávanie Doribaxu pre pacientov na kontinuálnych renálnych nahradzujúcich terapiách sú uvedené v nasledovnej tabuľke.

Typ kRNT	Miera glomerulárnej filtrácie	Dávka	Frekvencia	Trvanie infúzie ^{a,b}	Cieľový výsledok (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	každých 12 hodín	4 hodiny	≤ 1 mg/l

kRNT: kontinuálna renálna nahradzujúca terapia; CVVH: kontinuálna veno-venózna hemofiltrácia; CVVHDF: kontinuálna veno-venózna hemodiafiltrácia; MIC: minimálna inhibičná koncentrácia (z angl. minimum inhibitory concentration)

^a U pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou liečených kRNT sa požaduje podávanie infúzie v trvaní 4 hodín, pričom treba vziať do úvahy možné zvýšenie ne-renálneho klírensu karbapenémov u pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou.

^b Pacienti s chronickým poškodením obličiek na kRNT môžu byť liečení infúziou v trvaní buď 1 alebo 4 hodín. Predovšetkým, ak sa zoberie do úvahy FK/FD, môže byť 4 hodiny trvajúce podávanie infúzie vhodnejšie na maximalizovanie podielu doby, kedy plazmatická koncentrácia doripenému počas dávkovacieho intervalu prevyší minimálnu inhibičnú koncentráciu (%T > MIC) (pozri časť 5.1).

Pre kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu neboli stanovené odporúčania na dávkovanie pri patogénoch s MIC > 1 mg/l, z dôvodu možnej akumulácie doripenému a metabolitu doripeném-M-1 (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii sa odporúča starostlivé sledovanie bezpečnosti z dôvodu obmedzených klinických údajov a očakávanej zvýšenej expozície metabolitu doripeném-M-1 (pozri časť 4.4).

Napriek tomu nie sú dostatočné informácie na to, aby bolo možné dať odporúčania o úprave dávkovania pre pacientov na iných formách dialýzy (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Doribaxu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podania

Pred podaním intravenózne infúzie v trvaní 1 alebo 4 hodín sa má Doribax rozpustiť a ďalej riediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo

Precitlivenosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo

Vážna precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, ťažká kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. na penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Pri voľbe doripenému na liečbu jednotlivého pacienta treba vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika na základe faktorov ako závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko voľby pri baktériách rezistentných na karbapeném.

Pri liečbe pacientov s neskorým prepuknutím pneumónie spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc (> 5 dní hospitalizácie) a v prípade iných nozokomiálnych pneumónií s podozrivými alebo známymi patogénmi so zníženou citlivosťou, ako napríklad *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. (pozri časti 4.2 a 5.1), je potrebná opatrnosť pri výbere antibiotika a dávky.

Súbežné použitie aminoglykozidu môže byť indikované pri podozrení alebo potvrdení, že sa infekcie *Pseudomonas aeruginosa* týkajú schválených indikácií (pozri časť 4.1).

Hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa vyskytli vážne a občas fatálne hypersenzitívne (anafylaktické) reakcie. Skôr, ako sa pristúpi k liečbe Doribaxom, je potrebné starostlivo pátrať po predchádzajúcich hypersenzitívnych reakciách pacienta na iné liečivá tejto triedy alebo na betalaktámové antibiotiká. Doribax sa má opatrne podávať pacientom s takouto anamnézou. Ak sa vyskytne hypersenzitívna reakcia na doripeném, liek treba okamžite vysadiť a zaviesť patričné opatrenia. Závažné akútne hypersenzitívne (anafylaktické) reakcie si vyžadujú okamžité ošetrenie na pohotovosti.

Epileptické záchvaty

Počas liečby s karbapenémami, vrátane doripenému (pozri časť 4.8), boli hlásené záchvaty. V klinických štúdiách s doripenémom sa záchvaty najčastejšie vyskytli u pacientov s existujúcimi poruchami centrálného nervového systému (CNS) (napr. mozgová porážka alebo záchvaty v anamnéze), so zhoršenou funkciou obličiek a pri dávkach vyšších ako 500 mg.

Pseudomembranózna kolitída

Bola hlásená pseudomembranózna kolitída vyvolaná *Clostridium difficile* pri liečbe Doribaxom. Závažnosť kolitídy môže kolísať od miernej až po život ohrozujúcu. Z tohto dôvodu je dôležité mať na pamäti uvedenú diagnózu u pacientov, ktorí dostanú hnačku pri podávaní Doribaxu alebo následne po ňom (pozri časť 4.8).

Premnoženie nesenzitívnych baktérií

Podávanie doripenému, ako aj ostatných antibiotík, sa spájalo s objavením sa a výberom kmeňov so zníženou citlivosťou. Počas liečby je potrebné pacientov pozorne sledovať. Ak sa vyskytne superinfekcia, je nevyhnutné urobiť príslušné opatrenia. Má sa predísť dlhotrvajúcemu používaniu Doribaxu.

Lieková interakcia s kyselinou valproovou

Súčasné užívanie doripenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pneumonitída s inhalačným použitím

Keď sa Doribax s výskumným zámerom použil inhalačne, vyskytla sa pneumonitída. Preto sa doripeném nemá podávať týmto spôsobom.

Kontinuálna renálna nahradzujúca terapia

Expozícia metabolitu doripeném-M-1 u pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii môže byť zvýšená na úrovne, pre ktoré nie sú v súčasnosti k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti *in vivo*. Metabolit nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu, ale iné farmakologické vplyvy nie sú známe. Preto sa odporúča starostlivé sledovanie bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 5.2).

Opis populácie pacientov liečenej v klinických štúdiách

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s nozokomiálnou pneumóniou (N = 979) malo 60 % pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné klinicky hodnotiť, pneumóniu spojenú s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia, VAP). Z týchto pacientov v 50 % prípadov sa VAP rozvinula neskoro (definované ako výskyt po 5 dňoch mechanickej ventilácie), 54 % prípadov malo skóre APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 a 32 % súčasne užívalo aminoglykozidy (76 % viac ako 3 dni).

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (N = 962) najčastejším anatomickým miestom infekcie u pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné mikrobiologicky hodnotiť, bol apendix (62 %). Z týchto pacientov 51 % malo pred liečbou generalizovanú peritonitídu. Medzi ďalšie zdroje infekcie patrila perforácia hrubého čreva (20 %), komplikovaná cholecystitída (5 %) a infekcie na iných miestach (14 %). Skóre APACHE II > 10 malo 11 % pacientov, 9,5 % malo pooperačné infekcie, 27 % malo solitárne alebo mnohopočetné intraabdominálne abscesy a 4 % malo súčasne bakterémiu na začiatku liečby.

Vo dvoch klinických skúšaní s účasťou pacientov s komplikovanými infekciami močového traktu (N = 1 179) 52 % pacientov liečených Doribaxom, ktorých bolo možné mikrobiologicky hodnotiť, malo komplikované infekcie dolného močového traktu a 48 % pyelonefritídu, z toho u 16 % bola komplikovaná. Celkovo 54 % pacientov malo perzistentnú komplikáciu, 9 % sprievodnú bakterémiu a 23 % bolo na začiatku infikovaných uropatogénom rezistentným na levofloxacin.

Skúsenosti u pacientov, ktorí majú vážne oslabený imunitný systém a podstupujú imunosupresívnu liečbu a u pacientov so závažnou neutropéniou sú limitované, pretože táto skupina pacientov bola z III. fázy štúdií vylúčená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Doripeném nepodlieha metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP450), alebo mu podlieha len vo veľmi malej miere. Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že doripeném bude inhibovať alebo indukovať aktivity CYP450. Z tohto dôvodu sa neočakávajú žiadne liekové interakcie súvisiace s CYP450 (pozri časť 5.2).

Zistilo sa, že súčasné podávanie doripenému a kyseliny valproovej výrazne znižuje sérové hladiny kyseliny valproovej pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. V interakčnej štúdii sa po súčasnom podaní doripenému a kyseliny valproovej výrazne znížila sérová koncentrácia kyseliny valproovej (AUC sa znížila o 63 %). Interakcia mala rýchly nástup. Keďže pacientom boli podané iba štyri dávky doripenému, nemožno vylúčiť ďalší pokles hladiny kyseliny valproovej pri dlhodobom súčasnom užívaní. Pokles hladín kyseliny valproovej bol zaznamenaný aj keď sa podávala súčasne s inými karbapenémovými látkami, dosahujúc 60 – 100 % pokles hladiny kyseliny valproovej za približne dva dni. Treba zvážiť alternatívnu antibakteriálnu alebo antiepileptickú liečbu.

Probenecid vstupuje do kompetície s doripenémom o renálnu tubulárnu sekréciu a znižuje renálny klírens doripenému. V interakčnej štúdii sa priemerná AUC doripenému zvýšila o 75 % po súčasnom podaní s probenecidom. Preto sa neodporúča podávať Doribax spolu s probenecidom. Nedá sa vylúčiť interakcia s inými liekmi eliminovanými renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku doripenému. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Doribax má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Nie je známe, či sa doripeném vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiu na potkanoch sa ukázalo, že doripeném a jeho metabolit prechádzajú do mlieka. Rozhodnutie o tom, či pokračovať v dojčení alebo prestať dojčiť, či pokračovať v terapii alebo ju vysadiť, sa má opierať o zváženie prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu terapie Doribaxom pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o potenciálnych účinkoch liečby doripenémom na fertilitu mužov alebo žien. Intravenózna injekcia doripenému nemala žiadne nežiaduce účinky na celkovú fertilitu liečených samcov a samíc potkanov ani na postnatálny vývoj a reprodukčné správanie potomkov pri dávkach vo výške 1 g/kg/deň (na základe AUC, prinajmenšom rovné expozícii u ľudí v dávke 500 mg podávanej každých 8 hodín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Doribaxu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe hlásených nežiaducich reakcií na liek sa nepredpokladá, že by liečba Doribaxom mohla mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U 3 142 dospelých pacientov (z nich 1 817 dostávalo Doribax) hodnotených z hľadiska bezpečnosti v II. a III. fáze klinických skúšaní sa nežiaduce reakcie vyvolané podávaním Doribaxu v dávke 500 mg každých 8 hodín vyskytli v 32 % prípadov. Doribax bol vysadený z dôvodu nežiaducich reakcií na liek celkovo u 0,1 % pacientov. Nežiaducimi reakciami na liek, ktoré si vyžiadali vysadenie Doribaxu, bola nauzea (0,1 %), hnačka (0,1 %), pruritus (0,1 %), mykotická infekcia vulvy (0,1 %), zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (0,2 %) a vyrážka (0,2 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (10 %), hnačka (9 %) a nauzea (8 %).

Bezpečnostný profil u približne 500 pacientov, ktorí v klinických štúdiách fázy I, II a III dostávali Doribax 1 g každých 8 hodín vo forme 4-hodinovej infúzie, bol v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov dostávajúcich 500 mg každých 8 hodín.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na liek identifikované počas klinických štúdií a z postmarketingových skúseností s Doribaxom sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie na liek zistené počas klinických štúdií a z postmarketingových skúseností s Doribaxom	
Infekcie a nákazy	Časté: orálna kandidóza, mykotická infekcia vulvy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.4) Neznáme: anafylaxia (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy Menej časté: epileptické záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Časté: flebitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: nauzea, hnačka Menej časté: kolitída vyvolaná <i>C. difficile</i> (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: pruritus, vyrážka Neznáme: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm

4.9 Predávkovanie

V I. fáze štúdie bol u zdravých subjektov, ktorým bol doripeném 2 g podávaný formou infúzie 1 hodinu každých 8 hodín po dobu 10 až 14 dní, výskyt vyrážky veľmi častý (5 z 8 subjektov). Vyrážka zmizla do 10 dní po ukončení podávania doripenému.

Pri predávkovaní je potrebné Doribax vysadiť a poskytovať celkovú podpornú liečbu dovtedy, kým nenastane renálne vylučovanie. Doribax je možné odstrániť kontinuálnou renálnou nahradzujúcou terapiou alebo hemodialýzou (pozri časť 5.2). Nie sú však dostupné žiadne informácie o použití niektorej tejto liečby na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne látky na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH04.

Spôsob účinku

Doripeném je syntetická karbapenémová antibakteriálna látka.

Doripeném prejavuje svoje baktericídne pôsobenie inhibovaním biosyntézy bakteriálnej bunkovej steny. Inaktivuje mnohopočetné hlavné proteíny viažuce penicilín (penicillin-binding proteins, PBP), čoho výsledkom je inhibícia syntézy bunkovej steny s následným odumretím bunky.

In vitro doripeném ukázal nízky potenciál antagonizovať iné antibakteriálne látky alebo podliehať ich antagonizmu. Pozorovala sa aditívna aktivita alebo slabá synergia s amikacínom a levofloxacínom pri *Pseudomonas aeruginosa* a grampozitívnych baktériách s daptomycínom, linezolidom, levofloxacínom a vankomycínom.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Podobne ako pri iných betalaktámových antimikrobiálnych látkach, v predklinických farmakokinetických/farmakodynamických (FK/FD) štúdiách sa ukázalo, že čas, kedy plazmatická koncentrácia doripenému presahuje minimálnu inhibičnú koncentráciu (% T > MIC) infekčného mikroorganizmu, najlepšie koreluje s účinnosťou. Výsledky z ukončenej III. fázy klinických skúšaní simulácií citlivosti patogénu Monte Carlo a populačné údaje FK ukazujú, že % T > MIC cieľ 35 % sa dosiahol u viac než 90 % pacientov s nozokomiálnou pneumóniou, komplikovanou infekciou močového traktu a komplikovanou intraabdominálnou infekciou, a to pri všetkých stupňoch renálnej funkcie.

Predĺženie času podávania infúzie doripenému na 4 hodiny maximalizuje % T > MIC pri danej dávke a je základom pre možnosť podávať 4-hodinové infúzie pacientom s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc. U vážne chorých pacientov alebo u tých, ktorí majú poškodenú imunitnú reakciu, môže byť vhodnejšia infúzia trvajúca 4 hodiny v prípade, že MIC doripenému pre známe alebo podozrivé patogény je, alebo sa predpokladá, že bude > 0,5 mg/l s cieľom dosiahnutia žiadaného výsledku 50 % T > MIC aspoň u 95 % pacientov (pozri časť 4.2). Simulácie Monte Carlo podporili podávanie dávky 500 mg vo 4-hodinových infúziách každých 8 hodín u osôb s normálnou renálnou funkciou pre cieľové patogény s MIC doripenému ≤ 4 mg/l.

Mechanizmus rezistencie

Medzi mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré ovplyvňujú doripeném, patrí inaktivácia liečiva enzýmami hydrolyzujúcimi karbapeném, mutantné alebo získané PBP, znížená priepustnosť vonkajšej membrány a aktívny eflux. Doripeném je stabilný voči hydrolýze väčšiny betalaktamáz, vrátane penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapeném. Druhy rezistentné na iné karbapenémy vo všeobecnosti vykazujú korezistenciu na doripeném. Stafylokoky rezistentné na meticilín sa majú vždy považovať za rezistentné na doripeném. Tak ako pri iných antimikrobiálnych látkach, vrátane karbapenémov, dokázalo sa, že doripeném selektuje rezistentné bakteriálne kmene.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

Nezaradené kmene	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafylokoky	odvožené od hraničnej hodnoty meticilínu
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. iné než <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokoky	„nevhodný cieľ“
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	NE (nedostatočná evidencia)
Anaeróby	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ a $R > 1 \text{ mg/l}$

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť v závislosti od geografických a časových faktorov, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, obzvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. V prípade potreby treba vyhľadať odbornú radu, ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že využiteľnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcie otázná.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované ohniská infekcií vyvolané mikroorganizmami rezistentnými na karbapenémy. Nižšie uvedené informácie poskytujú len orientačné vodidlo ohľadne pravdepodobnosti, či daný mikroorganizmus bude citlivý na doripeném, alebo nie.

Bežne citlivé kmene:

Grampozitívne aeróbne baktérie

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (iba kmene citlivé na meticilín)*[^]

Staphylococcus spp. (iba kmene citlivé na meticilín)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**^s

Streptococcus spp.

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**^s

*Haemophilus influenzae**^s

*Escherichia coli**^s

*Klebsiella pneumoniae**^s

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Anaeróbne baktérie

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

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém:

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

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou:

Grampozitívne aeróbne baktérie
Enterococcus faecium

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

- * druhy, voči ktorým sa v klinických štúdiách aktivita potvrdila
- \$ druhy, ktoré vykazujú prirodzenú intermediálnu citlivosť
- + druhy s > 50 % získanou rezistenciou v jednom alebo viacerých členských štátoch
- ^ všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sa majú považovať za rezistentné na doripeném

Údaje z klinických štúdií

Pneumónia spojená s mechanickou ventiláciou pľúc

Štúdia s 233 pacientmi s neskorým prepuknutím pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc, zlyhala pri dokázaní non-inferiority skúšanej 7-dňovej liečby doripenémom (1 g každých 8 hodín vo forme 4 hodiny trvajúcej infúzie) v porovnaní s 10-dňovou liečbou imipenémom/cilastatinom (1 g každých 8 hodín vo forme 1 hodinu trvajúcej infúzie). Navyše bolo umožnené podávať pacientom adjuvantnú liečbu. Na odporúčanie nezávislej komisie sledujúcej údaje bola štúdia ukončená skôr. Miera vyliečenia na konci liečby v 10. deň bola početne nižšia u subjektov v ramene s doripenémom v analýze primárnej mikrobiologickej odpovede podľa liečebného úmyslu (MITT) (45,6 % verus 56,8 %; 95 % interval spoľahlivosti (IS): -26,3 %; 3,8 %) a ko-primárneho mikrobiologického vyhodnotenia (ME) (49,1 % [28/57] verus 66,1 % [39/59]); 95 % IS: -34,7 %; 0,8 %). V analýze MITT bola po 28 dňoch celková miera úmrtnosti početne vyššia u subjektov liečených doripenémom (21,5 % verus 14,8 %; 95 % IS: -5,0 %; 18,5 %). Rozdiel v miere vyliečenia medzi doripenémom a imipenémom/cilastatinom bol väčší u pacientov so skóre APACHE > 15 (16/45 [36 %] verus 23/46 [50 %]) a u pacientov s infekciou *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] verus 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerná $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ doripenému u zdravých jedincov po podaní dávky 500 mg 1-hodinovou infúziou počas štúdií predstavuje približne pri $C_{\max}$ 23 µg/ml a $AUC_{0-\infty}$ 36 µg.h/ml.

Priemerná $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ doripenému u zdravých jedincov po podaní dávky 500 mg a 1 gramu 4-hodinovou infúziou počas štúdií predstavuje približne pri $C_{\max}$ 8 µg/ml a 17 µg/ml, pri $AUC_{0-\infty}$ je to 34 µg.h/ml a 68 µg.h/ml. Nedochádza ku kumulácii doripenému po opakovanom podávaní intravenózných infúzií či už dávky 500 mg alebo 1 gram, ak sa doripeném podáva každých 8 hodín počas 7 až 10 dní subjektom s normálnou renálnou funkciou.

Po 4-hodinovej infúzii je farmakokinetika jednorazovej dávky doripenému u dospelých s cystickou fibrózou konzistentná s farmakokinetikou u dospelých bez cystickej fibrózy. Neuskutočnili sa dostatočné a riadne kontrolované štúdie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti u pacientov s cystickou fibrózou.

Distribúcia

Priemerná väzba doripenému na bielkoviny plazmy je približne 8,1 % a nezávisí od koncentrácie v plazme. Distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 16,8 l, podobný objemu extracelulárnej tekutiny u človeka. Doripeném dobre prechádza do viacerých telesných tekutín a tkanív, akým je tkanivo matrice, retroperitoneálna tekutina, tkanivo prostaty, žľáz a moč.

Biotransformácia

Metabolizmus doripenému na mikrobiologicky neaktívny metabolit s otvoreným kruhom prebieha prevažne prostredníctvom dehydropeptidázy-I. Doripeném nepodlieha metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP450), alebo mu podlieha len vo veľmi malej miere. V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že doripeném neinhibuje ani neindukuje pôsobenie izozýmami CYP (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4).

Eliminácia

Doripeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami. Priemerný terminálny plazmatický polčas vylučovania doripenému u zdravých mladých dospelých je približne 1 hodina a plazmatický klírens okolo 15,9 l/hod. Priemerný renálny klírens je 10,3 l/hod. Magnitúda tejto hodnoty spolu s významným poklesom eliminácie doripenému, aký pozorujeme pri súčasnom podávaní probenecidu, poukazuje na to, že doripeném podlieha glomerulárnej filtrácii, tubulárnej sekrécii aj reabsorpcii. U zdravých mladých dospelých, ktorí dostali jednorazovú dávku 500 mg Doribaxu, sa 71 % dávky obnovilo v moči ako nezmenené liečivo a 15 % ako metabolit s otvoreným kruhom. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg rádioaktívne značeného doripenému zdravým mladým dospelým sa menej než 1 % celkovej rádioaktivity obnovilo v stolici. Farmakokinetika doripenému je lineárna v rozsahu dávky 500 mg až 2 g, ak sa podáva formou intravenózneho infúzie 1 hodinu a 500 mg až 1 g, ak sa podáva formou intravenózneho infúzie 4 hodiny.

Poškodenie funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky 500 mg Doribaxu sa AUC doripenému zvýšila 1,6-násobne u osôb s miernym poškodením renálnej funkcie ($CrCl$ 51-79 ml/min), 2,8-násobne u osôb so stredne závažným poškodením funkcie obličiek ($CrCl$ 31-50 ml/min) a 5,1-násobne u osôb so závažným poškodením funkcie obličiek ($CrCl \leq 30$ ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami rovnakého veku s normálnou renálnou funkciou ($CrCl > 80$ ml/min). Očakáva sa, že AUC mikrobiologicky neaktívneho metabolitu s otvoreným kruhom (doripeném-M-1) bude výrazne zväčšená u pacientov s vážnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými subjektami. Úprava dávky je potrebná u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov dostávajúcich kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu je potrebná úprava dávky Doribaxu (pozri časť 4.2). V štúdií, v ktorej 12 pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu dostalo jednorazovú 500 mg dávku doripenému v podobe 1-hodinovej i.v. infúzie, bola systémová expozícia doripenému a doripenému-M-1 zvýšená v porovnaní so zdravými jedincami. Množstvo doripenému a doripenému-M-1, ktoré bolo odstránené počas 12-hodinovej procedúry CVVH bolo približne 28 % resp. 10 % dávky, a počas 12-hodinovej procedúry CVVHDF to bolo približne 21 %

resp. 8 % dávky. Pre pacientov na kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii boli vytvorené odporúčania na dávkovanie na dosiahnutie podobných systémových expozícií doripenému ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek, ktorí dostali 500 mg doripenému v podobe 1-hodinovej infúzie, na udržanie koncentrácie doripenému nad minimálnou inhibičnou koncentráciou 1 mg/l najmenej 35 % dávkovacieho intervalu a na udržanie expozície doripenému a metabolitu doripeném-M-1 pod hodnoty pozorované pri podaní 1-hodinovej infúzie 1 g doripenému každých 8 hodín zdravým jedincom. Tieto odporúčania na dávkovanie boli odvodené z modelových údajov od jedincov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu, ktorí dostávali kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu, pričom sa zoberalo do úvahy možné zvýšenie ne-renálneho klirensu karbapenémov u pacientov s akútnou obličkovou nedostatočnosťou v porovnaní s pacientmi s chronickým poškodením obličiek. V skupine pacientov sa doripeném-M-1 vylučoval pomaly a polčas (a AUC) nebol dostatočne stanovený. Preto sa nedá vylúčiť, že dosiahnutá expozícia u pacientov dostávajúcich kontinuálnu renálnu nahradzujúcu terapiu bude vyššia ako sa očakávalo a teda vyššia ako expozícia metabolitu pozorovaná pri podaní 1-hodinovej infúzie 1 g doripenému každých 8 hodín zdravým jedincom. Dôsledky zvýšených expozícií metabolitu pre *in vivo* nie sú známe, pretože údaje o farmakologickej aktivite, okrem antimikrobiologickej aktivity, chýbajú (pozri časť 4.4). Ak sa pri kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapii zvýši dávka doripenému nad odporúčanú dávku, systémová expozícia metabolitu doripeném-M-1 sa zvýši ešte viac. Klinické následky takeého zvýšenia expozície nie sú známe.

Systémová expozícia doripenému a doripenému-M-1 je značne zvýšená u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu, ktorí dostávajú hemodialýzu, v porovnaní so zdravými jedincami. V štúdiu, kde 6 pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu dostalo jednorazovú dávku 500 mg doripenému intravenóznou infúziou, odstránené množstvo doripenému a doripenému-M-1 počas 4-hodinovej hemodialýzy predstavovalo približne 46 % resp. 6 % dávky. Nie sú dostatočné informácie na to, aby bolo možné dať odporúčania o úprave dávkovania u pacientov na intermitentnej hemodialýze alebo dialyzačných metódach iných ako kontinuálna renálna nahradzujúca terapia (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika doripenému u pacientov s poškodenou funkciou pečene nebola stanovená. Keďže sa zdá, že doripeném nepodlieha metabolizmu v pečeni, neočakáva sa, že by poškodenie funkcie pečene ovplyvnilo farmakokinetiku doripenému.

Starší pacienti

Vplyv veku na farmakokinetiku doripenému sa hodnotil u zdravých starších mužov a žien (66- až 84-ročných). AUC doripenému sa zvýšila o 49 % u starších dospelých v porovnaní s mladými dospelými. Tieto zmeny boli prevažne pripísané zmenám funkcie obličiek súvisiacich s vekom. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov, s výnimkou prípadov so stredne závažnou až závažnou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku doripenému sa hodnotil u zdravých mužov a žien. AUC doripenému bola o 13 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Neodporúča sa úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

Rasa

Vplyv rasy na farmakokinetiku doripenému sa skúmal v populačnej analýze farmakokinetiky. Nepozoroval sa významný rozdiel v priemernom klírense doripenému v rámci skupín podľa rasy a z tohto dôvodu sa neodporúča upravovať dávku v závislosti od rasy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Vzhľadom k dizajnu štúdie toxicity po opakovanom podávaní a k rozdielom vo farmakokinetike u zvierat a u ľudí nebola v týchto štúdiách zaistená nepretržitá expozícia u zvierat.

V štúdiách s potkanmi a králikmi sa nepozorovala reprodukčná toxicita. Tieto štúdie majú obmedzený význam, pretože sa vykonali po jednorazovej dennej dávke, čo viedlo u zvierat k expozícii doripenému menšej ako jedna desatina dennej dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.3.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Uchovávanie rekonstituovaného roztoku: Po rozpustení sterilnou vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) suspenziu Doribaxu v liekovke možno uchovávať 1 hodinu pri teplote do 30 °C pred jej preložením do infúzneho vrečka a zriedením.

Po zriedení v infúznom vrečku je potrebné infúziu Doribaxu uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke pri dodržiavaní času uchovávaní podľa nasledujúcej tabuľky:

Čas, do ktorého musí prebehnúť rozpustenie, zriedenie a podanie infúzie infúzneho roztoku Doribaxu

Infúzny roztok	Roztok uchovávaný pri izbovej teplote	Roztok uchovávaný v chladničke (2 °C-8 °C)
injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodín	72 hodín*
⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodín*

* Po vybratí infúzie z chladničky je potrebné dokončiť jej prípravu do času stability pri izbovej teplote za podmienky, že celkový čas chladenia, čas na dosiahnutie izbovej teploty a čas podania infúzie nepresiahne čas stability pri uchovávaní v chladničke.

⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %) sa nemá používať pri infúziách, ktoré trvajú dlhšie ako 1 hodinu.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa dokázala pre tie časové obdobia a roztoky, ktoré sú vyššie uvedené v tabuľke.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné liek použiť okamžite. Ak sa tak nestane, za dobu a podmienky uchovávaní lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne by to nemalo byť viac než 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rozpustenie a zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po nariadení a infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra 20 ml liekovka zo skla Typu I.

Liek sa dodáva papierových škatuliach obsahujúcich 10 liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá jedna liekovka je len na jednorazové použitie.

Doribax sa pred podaním infúzie rozpúšťa a potom ďalej riedi.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 500 mg použitím 500 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.
3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie. Podajte infúziu celého tohto roztoku, čo predstavuje dávku 500 mg doripenému.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 250 mg použitím 500 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.
3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie.
4. Odoberte 55 ml tohto roztoku z infúzneho vrečka a zlikvidujte ho. Podajte infúziu celého zvyšného roztoku, čo predstavuje dávku 250 mg doripenému.

Sfarbenie infúzných roztokov Doribaxu môže kolísť od číreho a bezfarebného po číre a slabožlté. Farebné obmeny v tomto rozmedzí nemajú vplyv na účinok lieku.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Neaplikovateľné.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Doribax 250 mg prášok na infúzny roztok
doripeném

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 250 mg doripenému.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Doribax 250 mg prášok na infúziu
doripeném

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg doripenému (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

i.v. použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Doribax 500 mg prášok na infúzny roztok
doripeném

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 500 mg doripenému.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Doribax 500 mg prášok na infúziu
doripeném

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg doripenému (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

500 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

i.v. použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/467/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Doribax 250 mg prášok na infúzny roztok doripeném

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Doribax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Doribax
3. Ako používať Doribax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Doribax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Doribax a na čo sa používa

Doribax obsahuje účinnú látku doripeném. Tento liek je antibiotikum, ktoré pôsobí tak, že usmrcuje rôzne druhy baktérií (choroboplodných zárodkov), ktoré vyvolávajú infekcie na rozličných miestach tela.

Doribax sa používa na liečbu dospelých pri nasledujúcich infekciách:

- Pneumónia (ťažké infekčné ochorenie hrudníka alebo pľúc), ktorú môžete dostať v nemocnici alebo podobnom zariadení. Sem patrí aj pneumónia, ktorú môžete dostať, ak dýchate pomocou prístroja.
- Komplikované infekčné ochorenia oblasti okolo žalúdka (abdominálne infekcie).
- Komplikované infekčné ochorenia močového traktu, vrátane infekcie obličiek a prípadov, keď sa infekcia šíri do krvného riečiska.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Doribax

Nepoužívajte Doribax

- ak ste alergický na doripeném.
- ak ste alergický na iné antibiotiká, ako sú penicilíny, cefalosporíny alebo karbapenémy (ktoré sa používajú na liečbu rôznych infekcií), pretože môžete byť alergický aj na Doribax.

Nepoužívajte tento liek, ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka. Ak nemáte istotu, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako vám bude podaný Doribax.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Doribax a ak máte

- ťažkosti s obličkami. Možno bude potrebné, aby vám lekár znížil dávkovanie Doribaxu.
- hnačku. Je dôležité, aby ste lekárovi oznámili, ak ste pred liečením dostali krvavú hnačku, alebo ak hnačka vznikla počas liečenia Doribaxom, či po ňom. Je to dôležité preto, že možno máte ochorenie známe ako kolitída (zápal hrubého čreva). **Neužívajte žiadne lieky na liečbu hnačky, kým sa neporadíte s lekárom.**

- Poruchy centrálného nervového systému ako napríklad mozgová príhoda alebo epileptické záchvaty v anamnéze. Záchvaty boli hlásené počas liečby s Doribaxom a antibiotikami, ktoré pôsobia podobným spôsobom ako Doribax. Kým antibiotiká, vrátane Doribaxu, usmrčujú určité baktérie, iné baktérie a plesne sa môžu naďalej množiť rýchlejšie, než je bežné. Tento jav sa volá nadmerný rast mikroorganizmov. Lekár ho bude u vás sledovať a v prípade potreby vás bude liečiť.

Doribax sa nemá inhalovať, pretože by to mohlo viesť k zápalu pľúc (pneumonitída).

Deti a dospievajúci

Doribax sa nemá podávať deťom ani dospievajúcim (mladším ako 18 rokov), pretože neexistuje dostatok informácií na to, aby Doribax mohol byť s istotou bezpečne používaný u detí alebo dospievajúcich.

Iné lieky a Doribax

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Sem patria aj lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu a tiež lieky rastlinného pôvodu. Označte lekárovi, ak užívate:

- **kyselinu valproovú alebo valproát sodný** (používa sa na liečbu epilepsie, bipolárnej poruchy, migrény alebo schizofrénie)
 - **probenecid** (používa sa na liečbu dny alebo vysokých hladín kyseliny močovej v krvi).
- Váš lekár rozhodne, či máte užívať Doribax spolu s týmito liekmi.

Tehotenstvo a dojčenie

Informujte lekára alebo lekárnika skôr, ako vám bude podaný Doribax, ak

- ste tehotná alebo sa domnievate, že môžete byť tehotná. Lekár musí rozhodnúť, či máte dostávať Doribax.
- dojčíte alebo sa chystáte dojčiť. Malé množstvo tohto lieku prechádza do materského mlieka a môže mať nepriaznivý vplyv na dieťa. Z tohto dôvodu lekár musí rozhodnúť, či by ste mali dostávať Doribax v období dojčenia.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Doribax pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Doribax

Aké množstvo Doribaxu sa podáva

- Lekár rozhodne o tom, aké množstvo Doribaxu potrebujete a ako dlho ho budete dostávať.

Dospelí (vrátane pacientov starších ako 65 rokov)

- Zvyčajná dávka je 500 mg každých osem hodín. Jedna dávka sa podáva v trvaní jednej alebo štyroch hodín.
- Liečba trvá zvyčajne 5 až 14 dní.
- Ak máte ochorenie obličiek, lekár môže znížiť vašu dávku Doribaxu na 250 mg, ktorá sa podáva v trvaní jednej alebo štyroch hodín, každých osem alebo 12 hodín.

Ako sa Doribax podáva

- Doribax pripraví lekár alebo zdravotná sestra, ktorí vám ho podajú vo forme intravenózneho infúzie (i.v.) trvajúcej jednu alebo štyri hodiny do niektorej žily.

Ak vám podajú viac Doribaxu

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať vyrážku. Ak vás znepokojuje, že ste možno dostali priveľa Doribaxu, ihneď to nahláste lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa na dávku Doribaxu zabudlo

Ak vás znepokojuje, že ste možno vynechali dávku Doribaxu, ihneď to nahláste lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je dôležité, aby ste dostávali liečbu Doribaxom tak dlho, ako to lekár považuje za nutné.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Bezodkladne oznámte svojmu lekárovi ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, pretože budete možno potrebovať urgentnú liečbu:

- Náhly opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka, vyrážky, sťažené prehĺtanie alebo dýchanie. Tieto príznaky môžu byť znakom ťažkej alergickej reakcie (anafylaxie) a môžu ohrozovať život.
- Závažné kožné reakcie s rozsiahlou vyrážkou a s odlupujúcou sa kožou a pluzgiermi v ústach, očiach a na genitáliách (toxická epidermálna nekrolýza alebo Stevensov-Johnsonov syndróm).
- Ak ste dostali krvavú hnačku pred, počas alebo po liečbe Doribaxom (kolitída *Clostridium difficile*)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Vyrážka, svrbenie alebo žihľavka.
- Hnačka.
- Pocit na vracanie (nevoľnosť).
- Zápal steny žily v mieste, kde intravenózna infúzia vchádza do žily (flebitída).
- Plesňové infekcie (afta alebo kandidóza) v ústach alebo vagíne.
- Zvýšenie hladiny niektorých pečenevých enzýmov v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- Pokles počtu krvných doštičiek, čo u vás môže zvýšiť riziko tvorby modrín a krvácania.
- Pokles bielych krviniek, čo môže zhoršiť riziko infekcie.
- Epileptické záchvaty

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Doribax

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke. Prvé dve číslice označujú mesiac. Ďalšie štyri číslice označujú rok. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Doribax obsahuje

- Liečivo je doripeném. Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 250 mg doripenému.

Ako vyzerá Doribax a obsah balenia

Doribax je biely až slabo žltkastý takmer biely kryštalický prášok v sklenenej liekovke. Doribax sa dodáva v balení po 10 liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.
Тел.: +36 23 513 858

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Každá jedna injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Doribax sa pred podaním infúzie rozpúšťa a potom ďalej riedi.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 250 mg použitím 250 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 250 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.
3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 50 ml alebo 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie. Podajte infúziu celého tohto roztoku, čo predstavuje dávku 250 mg doripenému.

Sfarbenie infúzných roztokov Doribaxu môže kolísať od číreho a bezfarebného po číre a slabožlté. Farebné obmeny v tomto rozmedzí nemajú vplyv na účinok lieku.

Uchovávanie rekonštituovaných roztokov

Uchovávanie rekonštituovaného roztoku: Po rozpustení sterilnou vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) suspenziu Doribaxu v liekovke možno uchovávať 1 hodinu pri teplote do 30 °C pred jej preložením do infúzneho vrečka a zriedením.

Po zriedení v infúznom vrecku je potrebné infúziu Doribaxu uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke pri dodržiavaní času uchovávaní podľa nasledujúcej tabuľky:

Čas, do ktorého musí prebehnúť rozpustenie, zriedenie a podanie infúzie infúzneho roztoku Doribaxu

Infúzny roztok	Roztok uchovávaný pri izbovej teplote	Roztok uchovávaný v chladničke (2 °C-8 °C)
injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodín	72 hodín*
⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodín*

* Po vybratí infúzie z chladničky je potrebné dokončiť jej prípravu do času stability pri izbovej teplote za podmienky, že celkový čas chladenia, čas na dosiahnutie izbovej teploty a čas podania infúzie nepresiahne čas stability pri uchovávaní v chladničke.

+ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %) sa nemá používať pri infúziách, ktoré trvajú dlhšie ako 1 hodinu.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa dokázala pre tie časové obdobia a roztoky, ktoré sú vyššie uvedené v tabuľke.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné liek použiť okamžite. Ak sa tak nestane, za dobu a podmienky uchovávaní lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne by to nemalo byť viac než 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rozpustenie a zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľov

Doribax 500 mg prášok na infúzny roztok doripeném

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Doribax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Doribax
3. Ako používať Doribax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Doribax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Doribax a na čo sa používa

Doribax obsahuje účinnú látku doripeném. Tento liek je antibiotikum, ktoré pôsobí tak, že usmrcuje rôzne druhy baktérií (choroboplodných zárodkov), ktoré vyvolávajú infekcie na rozličných miestach tela.

Doribax sa používa na liečbu dospelých pri nasledujúcich infekciách:

- Pneumónia (ťažké infekčné ochorenie hrudníka alebo pľúc), ktorú môžete dostať v nemocnici alebo podobnom zariadení. Sem patrí aj pneumónia, ktorú môžete dostať, ak dýchate pomocou prístroja.
- Komplikované infekčné ochorenia oblasti okolo žalúdka (abdominálne infekcie).
- Komplikované infekčné ochorenia močového traktu, vrátane infekcie obličiek a prípadov, keď sa infekcia šíri do krvného riečiska.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Doribax

Nepoužívajte Doribax

- ak ste alergický na doripeném.
- ak ste alergický na iné antibiotiká, ako sú penicilíny, cefalosporíny alebo karbapenémy (ktoré sa používajú na liečbu rôznych infekcií), pretože môžete byť alergický aj na Doribax.

Nepoužívajte tento liek, ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka. Ak nemáte istotu, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako vám bude podaný Doribax.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Doribax a ak máte

- ťažkosti s obličkami. Možno bude potrebné, aby vám lekár znížil dávkovanie Doribaxu.
- hnačku. Je dôležité, aby ste lekárovi oznámili, ak ste pred liečením dostali krvavú hnačku, alebo ak hnačka vznikla počas liečenia Doribaxom, či po ňom. Je to dôležité preto, že možno máte ochorenie známe ako kolitída (zápal hrubého čreva). **Neužívajte žiadne lieky na liečbu hnačky, kým sa neporadíte s lekárom.**

- Poruchy centrálného nervového systému ako napríklad mozgová príhoda alebo epileptické záchvaty v anamnéze. Záchvaty boli hlásené počas liečby s Doribaxom a antibiotikami, ktoré pôsobia podobným spôsobom ako Doribax. Kým antibiotiká, vrátane Doribaxu, usmrcujú určité baktérie, iné baktérie a plesne sa môžu naďalej množiť rýchlejšie, než je bežné. Tento jav sa volá nadmerný rast mikroorganizmov. Lekár ho bude u vás sledovať a v prípade potreby vás bude liečiť.

Doribax sa nemá inhalovať, pretože by to mohlo viesť k zápalu pľúc (pneumonitída).

Deti a dospievajúci

Doribax sa nemá podávať deťom ani dospievajúcim (mladším ako 18 rokov), pretože neexistuje dostatok informácií na to, aby Doribax mohol byť s istotou bezpečne používaný u detí alebo dospievajúcich.

Iné lieky a Doribax

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Sem patria aj lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu a tiež lieky rastlinného pôvodu. Označte lekárovi, ak užívate:

- **kyselinu valproovú alebo valproát sodný** (používa sa na liečbu epilepsie, bipolárnej poruchy, migrény alebo schizofrénie)
 - **probenecid** (používa sa na liečbu dny alebo vysokých hladín kyseliny močovej v krvi).
- Váš lekár rozhodne, či máte užívať Doribax spolu s týmito liekmi.

Tehotenstvo a dojčenie

Informujte lekára alebo lekárnika skôr, ako vám bude podaný Doribax, ak

- ste tehotná alebo sa domnievate, že môžete byť tehotná. Lekár musí rozhodnúť, či máte dostávať Doribax.
- dojčíte alebo sa chystáte dojčiť. Malé množstvo tohto lieku prechádza do materského mlieka a môže mať nepriaznivý vplyv na dieťa. Z tohto dôvodu lekár musí rozhodnúť, či by ste mali dostávať Doribax v období dojčenia.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Doribax pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Doribax

Aké množstvo Doribaxu sa podáva

- Lekár rozhodne o tom, aké množstvo Doribaxu potrebujete a ako dlho ho budete dostávať.

Dospelí (vrátane pacientov starších ako 65 rokov)

- Zvyčajná dávka je 500 mg každých osem hodín. Jedna dávka sa podáva v trvaní jednej alebo štyroch hodín.
- Liečba trvá zvyčajne 5 až 14 dní.
- Ak máte ochorenie obličiek, lekár môže znížiť vašu dávku Doribaxu na 250 mg, ktorá sa podáva v trvaní jednej alebo štyroch hodín, každých osem alebo 12 hodín.

Ako sa Doribax podáva

- Doribax pripraví lekár alebo zdravotná sestra, ktorí vám ho podajú vo forme intravenózneho infúzie (i.v.) trvajúcej jednu alebo štyri hodiny do niektorej žily.

Ak vám podajú viac Doribaxu

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať vyrážku. Ak vás znepokojuje, že ste možno dostali priveľa Doribaxu, ihneď to nahláste lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa na dávku Doribaxu zabudlo

Ak vás znepokojuje, že ste možno vynechali dávku Doribaxu, ihneď to nahláste lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je dôležité, aby ste dostávali liečbu Doribaxom tak dlho, ako to lekár považuje za nutné.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Bezodkladne oznámte svojmu lekárovi ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, pretože budete možno potrebovať urgentnú liečbu:

- Náhly opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka, vyrážky, sťažené prehĺtanie alebo dýchanie. Tieto príznaky môžu byť znakom ťažkej alergickej reakcie (anafylaxie) a môžu ohrozovať život.
- Závažné kožné reakcie s rozsiahlou vyrážkou a s odlupujúcou sa kožou a pluzgiermi v ústach, očiach a na genitáliách (toxická epidermálna nekrolýza alebo Stevensov-Johnsonov syndróm).
- Ak ste dostali krvavú hnačku pred, počas alebo po liečbe Doribaxom (kolitída *Clostridium difficile*)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Vyrážka, svrbenie alebo žihľavka.
- Hnačka.
- Pocit na vracanie (nevoľnosť).
- Zápal steny žily v mieste, kde intravenózna infúzia vchádza do žily (flebitída).
- Plesňové infekcie (afta alebo kandidóza) v ústach alebo vagíne.
- Zvýšenie hladiny niektorých pečenejších enzýmov v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- Pokles počtu krvných doštičiek, čo u vás môže zvýšiť riziko tvorby modrín a krvácania.
- Pokles bielych krviniek, čo môže zhoršiť riziko infekcie.
- Epileptické záchvaty

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Doribax

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke. Prvé dve číslice označujú mesiac. Ďalšie štyri číslice označujú rok. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Doribax obsahuje

- Liečivo je doripeném. Jedna injekčná liekovka obsahuje doripeném monohydrát, ktorý zodpovedá 500 mg doripenému.

Ako vyzerá Doribax a obsah balenia

Doribax je biely až slabo žltkastý takmer biely kryštalický prášok v sklenenej liekovke. Doribax sa dodáva v balení po 10 liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.
Тел.: +36 23 513 858

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

JANSSEN-CILAG

Tél: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

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 Ατδ

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Každá jedna injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Doribax sa pred podaním infúzie rozpúšťa a potom ďalej riedi.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 500 mg použitím 500 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.
3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie. Podajte infúziu celého tohto roztoku, čo predstavuje dávku 500 mg doripenému.

Príprava infúzneho roztoku v dávke 250 mg použitím 500 mg injekčnej liekovky

1. Pridajte 10 ml sterilnej vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do 500 mg injekčnej liekovky a traste ňou tak, aby vznikla suspenzia.
2. Zrakom skontrolujte suspenziu, či v nej nie je cudzorodá látka. Upozornenie: suspenzia nie je určená na priamu infúziu.

3. Vytiahnite suspenziu s použitím injekčnej striekačky a ihly a pridajte ju do infúzneho vrečka, ktoré obsahuje 100 ml buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy 50 mg/ml (5 %), a miešajte do úplnej disolúcie.
4. Odoberte 55 ml tohto roztoku z infúzneho vrečka a zlikvidujte ho. Podajte infúziu celého zvyšného roztoku, čo predstavuje dávku 250 mg doripenému.

Sfarbenie infúzných roztokov Doribaxu môže kolísť od číreho a bezfarebného po číre a slabožlté. Farebné obmeny v tomto rozmedzí nemajú vplyv na účinok lieku.

Uchovávanie rekonštituovaných roztokov

Uchovávanie rekonštituovaného roztoku: Po rozpustení sterilnou vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) suspenziu Doribaxu v liekovke možno uchovávať 1 hodinu pri teplote do 30 °C pred jej preložením do infúzneho vrečka a zriedením.

Po zriedení v infúznom vrečku je potrebné infúziu Doribaxu uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke pri dodržiavaní času uchovávania podľa nasledujúcej tabuľky:

Čas, do ktorého musí prebehnúť rozpustenie, zriedenie a podanie infúzie infúzneho roztoku Doribaxu

Infúzny roztok	Roztok uchovávaný pri izbovej teplote	Roztok uchovávaný v chladničke (2 °C-8 °C)
injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	12 hodín	72 hodín*
⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	4 hodiny	24 hodín*

* Po vybratí infúzie z chladničky je potrebné dokončiť jej prípravu do času stability pri izbovej teplote za podmienky, že celkový čas chladenia, čas na dosiahnutie izbovej teploty a čas podania infúzie nepresiahne čas stability pri uchovávaní v chladničke.

⁺ injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %) sa nemá používať pri infúziách, ktoré trvajú dlhšie ako 1 hodinu.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa dokázala pre tie časové obdobia a roztoky, ktoré sú vyššie uvedené v tabuľke.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné liek použiť okamžite. Ak sa tak nestane, za dobu a podmienky uchovávania lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne by to nemalo byť viac než 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rozpustenie a zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.