

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doribax 250 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 250 mg doripenema.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infundiranje)

bel do rahlo rumenkast kristalni prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doribax je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- bolnišnična pljučnica (vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja),
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- zapletene okužbe sečil

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerki in načini uporabe zdravila pri posameznih okužbah so prikazani v spodnji preglednici:

Okužba	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja
Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja	500 mg ali 1 g*	na 8 ur	1 ali 4 ure**
Zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg	na 8 ur	1 ura
Zapletene Okužbe sečil (UTI), vključno s pielonefritisom	500 mg	na 8 ur	1 ura

* 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja pri bolnikih z okrepljenim ledvičnim očistkom (predvsem tisti z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) in/ali z okužbo z nefermentirajočimi po Gramu negativnimi povzročitelji (kot so *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp.). Ta odmerek temelji na osnovi FK/FD podatkov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

** Predvsem na osnovi FK/FD podatkov je pri bolnikih s tveganjem za okužbo z manj občutljivimi povzročitelji bolezni štiriurno infundiranje lahko primernejše (glejte poglavje 5.1). Ta način odmerjanja se lahko uporablja tudi pri zelo hudih okužbah.

Trajanje zdravljenja

Običajno zdravljenje z doripenemom traja od 5-14 dni in je odvisno od resnosti in mesta okužbe, povzročitelja okužbe ter od bolnikovega kliničnega odziva. Pri bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja, zdravljenje običajno traja 10-14 dni in je pri bolnikih, okuženih z nefermentirajočimi po Gramu negativnimi povzročitelji (kot so *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp.) pogosto na zgornji meji (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih študijah so doripenem uporabljali največ 14 dni in varnosti pri daljšem trajanju zdravljenja niso ugotavljali. Po uvedbi intravenskega zdravljenja z doripenemom in doseženem kliničnem izboljšanju je mogoče preiti na ustrezno peroralno zdravljenje in z njim zaključiti zdravljenje.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna, razen v primeru zmerne do hude okvare ledvic (glejte poglavje *Okvara ledvic* spodaj in poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina (CrCl) je > 50 do ≤ 80 ml/min), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CrCl od ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) naj bo odmerek doripenema 250 mg na 8 ur (glejte poglavje 6.6), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) pa 250 mg na 12 ur (glejte poglavje 6.6). Bolnikom, katerim predpišejo 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja, je treba podobno prilagoditi odmerek (zmerna okvara ledvic: 500 mg na 8 ur; huda ledvična okvara: 500 mg na 12 ur).

Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov in pričakovane povečane izpostavljenosti doripenemu in njegovemu presnovku (doripenem-M-1), je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Doribax pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih na dializi

Priporočila za odmerjanje in način uporabe zdravila Doribax pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi so prikazana v spodnji preglednici:

CRRT postopek	Stopnja hitrosti glomerulne filtracije	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja ^{a,b}	Ciljna vrednost (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l

CRRT (*continuous renal replacement therapy*): kontinuirano nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi; CVVH (*continuous venovenous haemofiltration*): kontinuirana veno-venska hemofiltracija; CVVHDF (*continuous venovenous haemodiafiltration*): kontinuirana veno-venska hemodiafiltracija; MIC (*minimum inhibitory concentration*): minimalna inhibitorna koncentracija.

a Ob upoštevanju možnega zvečanja ne-ledvičnega očistka karbapenemov pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo, je pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo, zdravljenih s CRRT potrebno 4-urno infundiranje.

b Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo na CRRT je lahko čas infundiranja 1 ali 4 ure. Predvsem na osnovi FK/FD podatkov je pri bolnikih s tveganjem za okužbo z manj občutljivimi povzročitelji bolezni ali pri zelo hudih okužbah, 4-urno infundiranje lahko primernejše za povečanje odstotka časa med posameznimi odmerki, ko plazemska koncentracija doripenema presega minimalno inhibitorno koncentracijo ($\%T > MIC$), (glejte poglavje 5.1).

Zaradi možnosti akumulacije doripenema in presnovka doripenem-M-1 pri bolnikih, na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi niso določili priporočil za odmerjanje pri okužbah s patogeni z MIC > 1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi omejenih kliničnih podatkov in pričakovane zvečane izpostavljenosti presnovku doripenema M-1 (glejte poglavje 4.4) je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi.

Za priporočila za odmerjanje pri bolnikih na drugih oblikah dialize ni zadostnih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Doribax pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Doribax je treba rekonstituirati in nato še dodatno razredčiti (glejte poglavje 6.6), preden ga daste bolniku z intravensko infuzijo v času 1 ali 4 ur.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino,
- preobčutljivost na katerikoli drug karbapenemski antibiotik,
- huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, hude kožne reakcije) na katerikoli drug betalaktamski antibiotik (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri doripenema za zdravljenje pri posameznih bolnikih moramo upoštevati primernost uporabe karbapenemskih protibakterijskih zdravil na podlagi dejavnikov kot so resnost okužbe, prevalenca rezistence na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje pri izbiri karbapenemskih protibakterijskih zdravil.

Previdnost pri izbiri antibiotika in odmerku se priporoča pri zdravljenju bolnikov s poznim nastopom pljučnice zaradi uporabe respiratorja (> 5 dnevna hospitalizacija) in drugih bolnišničnih pljučnic, kjer se sumi na ali so potrjeni povzročitelji z zmanjšano občutljivostjo, kot npr. *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Sočasna uporaba aminoglikozidov je indicirana ob sumu ali potrditvi okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* in v okviru odobrenih indikacij (glejte poglavje 4.1).

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike, so se pojavile resne in občasno celo smrtne preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije. Preden začnete zdravljenje z zdravilom Doribax, morate bolnika temeljito izprašati o morebitnih preteklih preobčutljivostnih reakcijah po prejemu drugih učinkovin iz tega razreda ali betalaktamskih antibiotikov. Pri bolnikih s takšnimi reakcijami v anamnezi morate zdravilo Doribax uporabljati previdno. Če nastopi preobčutljivostna reakcija na doripenem, takoj prenehajte z dajanjem zdravila in uvedite ustrezne ukrepe. Pri resnih akutnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje.

Epileptični napadi

Med zdravljenjem s karbapenemi, vključno z doripenemom (glejte poglavje 4.8) so poročali o epileptičnih napadih. V kliničnih študijah z doripenemom so bili epileptični napadi najpogostejši pri tistih z obstoječimi motnjami v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (npr. kap ali epileptični napadi v anamnezi), oslabljenim delovanjem ledvic in pri uporabi odmerkov, večjih od 500 mg.

PsevdOMEMBRANOSNI KOLITIS

Pri jemanju doripenema poročali o psevdOMEMBRANOSNEM kolitisu zaradi okužbe s *Clostridium difficile*. Po jakosti je lahko blag do smrtno nevaren, zato je pomembno, da upoštevate to diagnozo pri bolnikih, ki dobijo drisko med ali po prejetju zdravila Doribax (glejte poglavje 4.8).

Prekomerna rast neobčutljivih bakterij

Kot pri drugih antibiotikih je bila tudi uporaba doripenema povezana s pojavom odpornosti in selekcijo sevov z manjšo občutljivostjo. Med zdravljenjem je potrebno bolnike skrbno spremljati. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, uvedite ustrezne ukrepe. Izogibati se je treba daljši uporabi zdravila Doribax.

Medsebojno delovanje z valprojsko kislino

Sočasna uporaba doripenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pneumonitis zaradi uporabe zdravila z inhalacijo

Pri raziskovalni uporabi zdravila Doribax z inhalacijo se je pojavil pnevmonitis, zato doripenema ne smete uporabljati na ta način.

Kontinuirano nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi

Pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi se izpostavljenost doripenemu-M-1 lahko zveča na ravni za katere trenutno ni *in vivo* podatkov o varnosti. Ta presnovek nima ciljne farmakološke aktivnosti, drugi možni farmakološki učinki pa niso znani. Priporoča se skrbno spremljanje varnosti zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Opis populacije bolnikov, ki so jih zdravili v kliničnih študijah

V dveh kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bolnišnično pljučnico (N=979) je imelo 60 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Doribax, ki jih je bilo mogoče klinično oceniti, pljučnico zaradi uporabe respiratorja (VAP). Od tega jih je imelo 50 % pozen pojav pljučnice (opredeljeno kot pojav pljučnice po petih dneh mehanske ventilacije), 54 % jih je imelo oceno APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 in 32 % jih je sočasno prejelo aminoglikozide (76 % več kot 3 dni).

V dveh kliničnih preskušanjih pri bolnikih z intraabdominalnimi okužbami z zapleti (N=962) je bilo slepo črevo najpogostejše anatomsko mesto okužbe pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Doribax, pri katerih je bilo mogoče podati mikrobiološko oceno (62 %). Od tega jih je imelo 51 % na začetku študije generaliziran peritonitis, drugi viri okužbe pa so bili: perforacija debelega črevesa (20 %), holecistitis z zapleti (5 %) in okužbe na drugih mestih (14 %). Na začetku študije je imelo 11 % bolnikov oceno APACHE II > 10, 9,5 % jih je imelo postoperativne okužbe, 27 % bolnikov je imelo enega ali več intraabdominalnih abscesov in 4 % bolnikov so imeli sočasno bakteriemijo.

V dveh kliničnih preskušanjih, opravljenih pri bolnikih z okužbami sečil z zapleti (N=1.179), je imelo 52 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Doribax, pri katerih je bila mogoča mikrobiološka ocena, okužbe spodnjih sečil z zapleti, 48 % pa jih je imelo pielonefritis (od tega je bilo 16 % zapletenih primerov). Skupaj je imelo na začetku preskušanja 54 % bolnikov trdovratne zaplete, 9 % jih je imelo sočasno bakteriemijo in 23 % okužbo sečil s povzročiteljem, odpornim na levofloksacin.

Izkušnje pri bolnikih z zelo oslabljenim imunskim sistemom, bolnikih, ki prejema imunosupresivno zdravljenje in bolnikih s hudo nevtropenijo so omejene, ker je bila ta populacija izključena iz preskušanj faze III.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Preko encimov citokroma P450 (CYP450) se doripenem presnavlja le malo ali nič. Na osnovi *in vitro* študij ni pričakovati, da bi doripenem zaviral ali induciral delovanje CYP450. Zato pri njegovi uporabi ni pričakovati interakcij z drugimi zdravili prek vpliva na CYP450 (glejte poglavje 5.2).

Ugotovili so, da se pri sočasni uporabi doripenema in valprojske kisline, koncentracija valprojske kisline v serumu pomembno zmanjša in pade pod terapevtsko območje. Zmanjšanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči nezadosten nadzor nad epileptičnimi napadi. V študiji medsebojnega delovanja je bila pri sočasnem dajanju doripenema in valprojske kisline koncentracija valprojske kisline v serumu pomembno zmanjšana (AUC je bil zmanjšan na 63 %). Medsebojno delovanje se je pojavilo hitro. Ker so bolniki prejeli samo štiri odmerke doripenema, ne moremo izključiti dodatnega zmanjšanja koncentracije valprojske kisline pri daljši sočasni uporabi. O zmanjšanju koncentracije valprojske kisline so poročali tudi pri sočasni uporabi z drugimi karbapenemi. Po približno dveh dneh se je koncentracija valprojske kisline zmanjšala za 60-100 %, zato je treba pretehtati možnosti za nadomestno antibakterijsko ali dodatno antiepileptično zdravljenje.

Probenecid tekmuje z doripenemom za ledvično tubulno sekrecijo in tako zmanjša ledvični očistek doripenema. V študiji interakcij z drugimi zdravili se je srednja vrednost AUC za doripenem povečala za 75 % pri sočasni uporabi s probenecidom, zato sočasna uporaba probenecida z zdravilom Doribax ni priporočljiva. Interakcij z drugimi zdravili, ki se izločajo s tubulno sekrecijo preko ledvic, ne moremo izključiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene doripenemu, so omejeni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Doribax se v času nosečnosti lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se doripenem izloča v materino mleko pri človeku. Študija pri podganah je pokazala, da doripenem in njegov presnovek prehajata v materino mleko. Odločitev o tem, ali naj ženska nadaljuje/preneha z dojenjem oziroma ali naj nadaljuje/prekine zdravljenje z zdravilom Doribax, je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Doribax za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih zdravljenja z doripenemom na plodnost pri moških ali ženskah, ni. Intravensko injiciranje doripenema ni imelo neželenih učinkov na plodnost podganjih samcev in samic ali na postnatalni razvoj in na sposobnost razmnoževanja njihovih potomcev pri odmerkih do 1 g/kg/dan (na podlagi AUC, ki je najmanj enak izpostavljenosti odmerku 500 mg na 8 ur pri ljudeh).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Doribax na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi poročenih neželenih učinkov ni pričakovati, da bi zdravilo Doribax vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri 3.142 odraslih bolnikih (od tega jih je 1.817 prejelo zdravilo Doribax), pri katerih so ocenjevali varnost zdravil v kliničnih preskušanjih faze II in III, so se neželeni učinki zdravila Doribax v odmerku 500 mg na 8 ur pojavljali z 32 % pogostnostjo. Zaradi neželenih učinkov so zdravilo Doribax ukinili pri skupaj 0,1 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravila Doribax, so bili navzea (0,1 %), driska (0,1 %), pruritus (0,1 %), glivična okužba vulve (0,1 %), zvišanje vrednosti jetrnih encimov (0,2 %) in izpuščaj (0,2 %). Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (10 %), driska (9 %) in navzea (8 %).

Varnostni profil pri približno 500 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Doribax v odmerku 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja v kliničnih študijah faze I, II in III je bil konsistenten z varnostnim profilom bolnikov, ki so prejeli odmerek 500 mg na 8 ur.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanji in v obdobju trženja zdravila Doribax so naštetih spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni med kliničnimi preskušanji in postmarketinško uporabo zdravila Doribax	
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti: kandidiaza v ustih, glivična okužba vulve
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni: trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	občasni: preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4) neznana: anafilaksija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	zelo pogosti: glavobol občasni: epileptični napadi (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni	pogosti: flebitis
Bolezni prebavil	pogosti: navzea, driska občasni: kolitis zaradi <i>C. difficile</i> (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti: zvišane vrednosti jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	pogosti: pruritus, izpuščaj neznana pogostnost: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji faze I, v kateri so zdravim preiskovancem 10 do 14 dni po 1 h infundirali 2 g doripenema vsakih 8 ur, je bil izpuščaj zelo pogost (5 od 8 preiskovancev). Izpuščaj je izginil v 10 dneh po prekinitvi uporabe doripenema.

Če pride do prevelikega odmerjanja, zdravilo Doribax ukinite in bolniku dajte splošno podporno terapijo, dokler se zdravilo ne izloči z ledvicami. Zdravilo Doribax se lahko odstranjuje iz telesa s kontinuiranim nadomestnim zdravljenjem končne ledvične odpovedi ali s hemodializo (glejte poglavje 5.2), vendar ni podatkov o uporabi ene ali druge terapije pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemi, oznaka ATC: J01DH04.

Mehanizem delovanja

Doripenem je sintetična karbapenemska protimikrobna učinkovina.

Mehanizem baktericidnega delovanja doripenema temelji na zaviranju biosinteze bakterijske celične stene. Doripenem tudi inaktivira več esencialnih vezavnih proteinov za peniciline (PBP) in tako povzroči zavoro sinteze celične stene s posledično smrtjo celic.

In vitro ima doripenem le majhno antagonistično delovanje na druge protimikrobne učinkovine oziroma imajo le-te majhno antagonistično delovanje nanj. Pri *Pseudomonas aeruginosa* so opazili aditivno delovanje ali šibko sinergistično delovanje z amikacinom in levofloksacinom, pri gram-pozitivnih bakterijah pa z daptomicinom, linezolidom, levofloksacinom in vankomicinom.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Podobno kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih so predklinične študije farmakokinetike in farmakodinamike (PK/PD) pokazale, da je učinkovitost zdravila najbolj odvisna od časa, ko plazemska koncentracija doripenema presega vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (%T> MIC) za zadevnega povzročitelja okužbe. Simulacije Monte Carlo, opravljene na podlagi izvidov občutljivosti posameznih patogenov iz zaključenih preskušanj III. faze in populacijski farmakokinetični podatki kažejo, da je bila tarčna vrednost %T> MIC 35 % dosežena pri več kot 90 % bolnikov z bolnišnično pljučnico, okužbami sečil z zapleti in intraabdominalnimi okužbami z zapleti za vse stopnje delovanja ledvic.

S podaljšanjem časa infuzije doripenema Doribax na 4 ure dosežemo največjo vrednost %T> MIC za dani odmerek. Ta ugotovitev je služila kot osnova za možnost dajanja 4-urnih infuzij bolnikom z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z uporabo respiratorja. Za doseganje ciljne vrednosti 50 % T> MIC pri najmanj 95 % bolnikov je pri resno bolnih ali bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom dajanje 4-urnih infuzij lahko primernejše, kadar je, oziroma je pričakovano, da je, MIC doripenema za znanega ali domnevnega patogena/patogene > 0,5 mg/l (glejte poglavje 4.2).

Simulacije Monte Carlo govorijo v prid uporabi 500 mg odmerka doripenema v 4-urni infuziji na 8 ur pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic za ciljne patogene z vrednostmi MIC doripenema ≤ 4 mg/l.

Mehanizmi rezistence

Med mehanizme bakterijske rezistence na doripenem sodijo inaktivacija zdravilne učinkovine z encimi, ki povzročajo hidrolizo karbapenemov, mutirani ali pridobljeni vezavni proteini za peniciline (PBP), zmanjšanje prepustnosti zunanje membrane in izločanje z aktivnim transportom. Doripenem je odporen na hidrolizo z večino betalaktamaz, vključno s penicilinazami in cefalosporinazami, ki jih izdelujejo gram-pozitivne in gram-negativne bakterije, z izjemo razmeroma redkih betalaktamaz, ki hidrolizirajo karbapeneme. Vrste, ki so rezistentne na druge karbapeneme, večinoma izkazujejo tudi rezistenco na doripenem. Meticilin rezistentne stafilokoke je treba obravnavati kot rezistentne na doripenem. Kot pri drugih antibiotikih, vključno s karbapenemskimi, so pokazali, da doripenem povzroča selekcijo odpornih bakterijskih sevov.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na antibiotike (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), so naslednje:

Neodvisne od vrste	$S \leq 1$ mg/l in $R > 4$ mg/l
Stafilokoki	na osnovi mejne vrednosti meticilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/l in $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l in $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l in $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. z izjemo <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l in $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l in $R > 1$ mg/l
Enterokoki	„neobčutljivi“
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l in $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	ni dovolj podatkov
Anaerobi	$S \leq 1$ mg/l in $R > 1$ mg/l

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti pri posameznih bakterijskih vrstah se lahko razlikuje po geografskih območjih in se tudi spreminja s časom, zato je zaželeno, da pridobite lokalne informacije o odpornosti, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi se posvetujte s specialistom, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost antibiotika vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb.

V nekaterih krajih Evropske skupnosti so poročali o pogostejšem pojavljanju okužb z mikroorganizmi, odpornimi na karbapenemske antibiotike. Spodaj navedeni podatki naj vam služijo le kot približno vodilo glede verjetnosti, ali bo mikroorganizem občutljiv za doripenem ali ne.

Pogosto občutljive bakterijske vrste:

Gram-pozitivni aerobi

*Enterococcus faecalis**\$

Staphylococcus aureus (samo za meticilin občutljivi sevi)*^

Staphylococcus spp. (samo za meticilin občutljivi sevi)^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gram-negativni aerobi

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.

Anaerobi

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

Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost povzroča težave:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia\$+
*Pseudomonas aeruginosa**

Naravno odporni mikroorganizmi:

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecium

Gram-negativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* vrste, proti katerim je bilo dokazano delovanje v kliničnih študijah

\$ vrste, ki so naravno intermediarno občutljive

+ z > 50 % pridobljeno odpornostjo v eni ali več državah članicah

^ vse na meticilin rezistentne stafilokoke je treba obravnavati kot odporne na doripenem

Podatki iz kliničnih študij

Pljučnica zaradi uporabe respiratorja

Študija pri 233 bolnikih s poznim nastopom pljučnice zaradi uporabe respiratorja ni dokazala ne-inferiornosti 7-dnevnega zdravljenja z doripenemom (1 gram na 8 ur v obliki 4 urne infuzije) v primerjavi z 10-dnevnim zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom (1 gram na 8 ur v obliki 1 urne infuzije). Poleg tega so bolniki lahko prejeli določena dodatna zdravljenja. Na osnovi priporočil neodvisne komisije, ki je spremljala podatke, so študijo predčasno zaključili. Po poteku zdravljenja je bila stopnja klinične ozdravitve na 10. dan numerično nižja pri preiskovancih, zdravljenih z doripenemom z namenom primarnega mikrobiološkega zdravljenja (MITT) (45,6 % proti 56,8 %; 95 % IZ: -26,3 %; 3,8 %) in mikrobiološke ocene (ME) (49,1 % [28/57] proti 66,1 % [39/59]); 95 % IZ: -34,7 %; 0,8 %) analize posameznih skupin. Celokupna 28-dnevna smrtnost iz kateregakoli vzroka je bila v MITT analizi (21,5 % proti 14,8 %; 95 % IZ: -5,0 %; 18,5 %) numerično višja pri

preiskovancih, zdravljenih z doripenemom. Razlika v stopnji klinične ozdravitve z doripenemom v primerjavi z imipenemom/cilastatinom je bila večja pri bolnikih z APACHE vrednostjo > 15 (16/45 [36 %] oz. 23/46 [50 %]) in pri bolnikih, okuženih z *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] oz. 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Srednje vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ za doripenem pri zdravih preiskovancih v različnih študijah po dajanju 500 mg odmerka v času 1 ure so bile približno 23 $\mu\text{g/ml}$ in 36 $\mu\text{gh/ml}$. Srednje vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ za doripenem pri zdravih preiskovancih v različnih študijah po dajanju odmerka 500 mg oziroma 1 g v času 4 ur znašajo približno 8 $\mu\text{g/ml}$ in 17 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 34 $\mu\text{gh/ml}$ in 68 $\mu\text{gh/ml}$. Po večkratnih intravenskih infuzijah doripenema v odmerku bodisi 500 mg ali 1 g na 8 ur v času 7 do 10 dni pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic ni prišlo do kopičenja zdravila v telesu.

Farmakokinetika enkratnega odmerka doripenema po 4-urni infuziji pri odraslih bolnikih s cistično fibrozo je primerljiva s farmakokinetiko pri odraslih brez cistične fibroze. Ustrezne in dobro nadzorovane študije za potrditev varnosti in učinkovitosti doripenema pri bolnikih s cistično fibrozo niso bile izvedene.

Porazdelitev

Povprečna stopnja vezave doripenema na plazemske beljakovine znaša približno 8,1 % in ni odvisna od njegove plazemske koncentracije. Porazdelitveni volumen zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 16,8 l, kar je podobno volumnu zunajcelične tekočine pri človeku. Doripenem dobro prehaja v več telesnih tekočin in tkiv, na primer v maternično tkivo, retroperitonealno tekočino, tkivo prostate, tkivo žolčnika in seč.

Biotransformacija

Presnova doripenema do mikrobiološko neaktivnega presnovka z odprtim obročem poteka predvsem s pomočjo encima dehidropeptidaze-I. Preko encimov citokroma P450 (CYP450) se doripenem presnavlja le malo ali nič. Študije *in vitro* so pokazale, da doripenem ne zavira in ne inducira delovanja izoencimov CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4.

Izločanje

Doripenem se izloča predvsem v nespremenjeni obliki preko ledvic. Srednja končna plazemska razpolovna doba izločanja doripenema pri zdravih mladih odraslih znaša približno 1 uro, njegov plazemski očistek pa je približno 15,9 l/uro. Srednji ledvični očistek doripenema znaša 10,3 l/uro. Velikost te vrednosti ter pomembno zmanjšanje izločanja doripenema, ki so ga opazili pri sočasni uporabi probenecida, kaže, da se doripenem izloča z glomerulno filtracijo, s tubulno sekrecijo in se tudi reabsorbira. Pri zdravih mladih odraslih, ki so prejeli enkratno 500 mg odmerko zdravila Doribax, so v seču izmerili 71 % odmerka v obliki nespremenjene učinkovine in 15 % odmerka v obliki presnovka z odprtim obročem. Po aplikaciji enkratnega 500 mg odmerka radioaktivno označenega doripenema zdravim mladim odraslim so v blatu našli manj kot 1 % skupne radioaktivnosti. Farmakokinetika doripenema je linearna po 1-urnem intravenskem infundiranju odmerkov od 500 mg do 2 g in po 4-urnem intravenskem infundiranju odmerkov od 500 mg do 1 g.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku 500 mg zdravila Doribax se je pri preiskovancih z blago okvaro ledvic (CrCl 51-79 ml/min) vrednost AUC doripenema povečala za 1,6-krat, pri tistih z zmerno okvaro ledvic (CrCl 31-50 ml/min) za 2,8-krat in pri tistih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) za 5,1-krat v primerjavi z enako starimi zdravimi preiskovanci, z normalnim delovanjem ledvic ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). V primerjavi z zdravimi preiskovanci je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pričakovano znatno zvišanje AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z odprtim obročem (doripenem-M-1). Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Prilagoditev odmerka zdravila Doribax je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirano nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.2). V študiji z 12 preiskovanci s končno ledvično odpovedjo, ki so z 1-urno intravensko infuzijo prejeli en 500 mg odmerk

doripenema, je bila sistemska izpostavljenost doripenemu in doripenemu-M-1 zvečana v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Količina doripenema in doripenema-M-1, odstranjena med 12-urno CVVH je znašala približno 28 % in 10 % odmerka, med 12-urno CVVHDF pa približno 21 % in 8 % odmerka. Priporočila za odmerjanje pri bolnikih s kontinuiranim nadomestnim zdravljenjem končne ledvične odpovedi so bila pripravljena za doseganje podobne sistemske izpostavljenosti doripenemu pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli 500 mg doripenema z 1-urno infuzijo, za vzdrževanje koncentracij doripenema nad minimalno inhibitorno koncentracijo 1 mg/l za vsaj 35 % odmernega intervala in za vzdrževanje izpostavljenosti doripenemu in doripenemu-M-1 pod izpostavljenostjo pri 1-urni infuziji 1 g doripenema na 8 ur pri zdravih preiskovancih. Priporočila za odmerjanje so pripravljena z modeliranjem podatkov preiskovancev s končno ledvično odpovedjo na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju, z upoštevanjem možnih zvečanj ne-ledvičnega očistka karbapenemov pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo v primerjavi z bolniki s kronično ledvično odpovedjo.

Doripenem-M-1 se je slabo izločal v tej skupini bolnikov, razpolovni čas (in AUC) pa ni bil zadovoljivo določen. Zato ne moremo izključiti, da bo izpostavljenost pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju kronične ledvične odpovedi, večja kot ocenjena in večja kot izpostavljenost presnovku, opažena pri 1-urni infuziji 1 g doripenema na 8 ur pri zdravih preiskovancih. Zaradi pomanjkanja podatkov o farmakološkem delovanju presnovka, z izjemo mikrobiološkega delovanja, *in vivo* posledice zvečanja izpostavljenosti niso znane (glejte poglavje 4.4). Če je odmerek doripenema večji od priporočenega odmerka pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi, se sistemska izpostavljenost doripenemu-M-1 še dodatno zveča. Klinične posledice povečane izpostavljenosti niso znane.

V primerjavi z zdravimi preiskovanci je sistemska izpostavljenost doripenemu in doripenemu-M-1 dokazano zvečana pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. V študiji, v kateri je šest preiskovancev s končno ledvično odpovedjo prejelo en 500 mg odmerek doripenema z intravensko infuzijo, je količina doripenema in doripenema-M-1, odstranjena med 4-urno hemodializo, znašala približno 46 % oz. 6 % odmerka. Ni zadostnih podatkov za pripravo priporočil za prilagoditev odmerka pri bolnikih na intermitentni hemodializi ali drugih dializnih postopkih, razen pri kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso preučili farmakokinetike doripenema. Ker je videti, da se doripenem ne presnavlja v jetrih, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko doripenema.

Starostniki

Vpliv starosti na farmakokinetiko doripenema so ocenili pri zdravih starejših moških in ženskah (starih od 66-84 let). Vrednost AUC za doripenem pri starejših odraslih je bila za 49 % višja kot pri mlajših odraslih. Te razlike so pripisali predvsem starostnim spremembam v delovanju ledvic. Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna, razen v primeru zmerne do hude ledvične insuficience (glejte poglavje 4.2).

Spol

Vpliv spola na farmakokinetiko doripenema so ocenili pri zdravih moških in ženskah. Vrednost AUC za doripenem je bila za 13 % višja pri ženskah kot pri moških, vendar prilagoditev odmerka zdravila glede na spol ni priporočena.

Rasa

Vpliv rase na farmakokinetiko doripenema so proučevali z analizo populacijske farmakokinetike. Med posameznimi rasnimi skupinami niso opazili značilnih razlik v srednjem očistku doripenema, zato prilagoditev odmerka zdravila glede na raso ni priporočena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar zaradi zasnove študij toksičnosti ponavljajočih odmerkov in

razlik v farmakokinetiki pri živalih in ljudeh, dolgotrajna izpostavljenost živali v teh študijah ni bila zagotovljena.

Študije na podganah in zajcih ne kažejo toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Vendar je pomen teh študij omejen, ker so bile izvedene z enkrat dnevnim odmerjanjem, zaradi česar je bilo trajanje dnevne izpostavljenosti doripenemu pri živalih manjše kot ena desetina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.3.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Shranjevanje rekonstituiranih raztopin: Po rekonstituciji zdravila s sterilno vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje lahko suspenzijo zdravila Doribax pustite stati v viali največ 1 uro pri temperaturi do 30°C, preden jo prenesete v infuzijsko vrečko in jo s tem razredčite.

Po redčenju v infuzijski vrečki, je treba infuzije zdravila Doribax, ki so bile hranjene pri sobni temperaturi ali v hladilniku, uporabiti z upoštevanjem časov iz spodnje preglednice:

Čas, v katerem je treba končati rekonstitucijo, redčenje in infundiranje infuzijskih raztopin zdravila Doribax

Infuzijska raztopina	Raztopina, shranjena pri sobni temperaturi	Raztopina, shranjena v hladilniku (2°C-8°C)
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	12 ur	72 ur*
50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za injiciranje	4 ure	24 ur

* Ko jih enkrat vzamete iz hladilnika, je treba infuzijske raztopine uporabiti v času stabilnosti pri sobni temperaturi, tako da seštevek časa shranjevanja v hladilniku, časa do doseganja sobne temperature in časa infundiranja zdravila ne bo presegel časa stabilnosti zdravila v hladilniku.

+ Če infundiranje traja dlje kot 1 uro, se 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje ne sme uporabljati.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas in vrste raztopin, ki so navedene v zgornji preglednici.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne bi smeli preseči 24 ur pri temperaturi med 2°C in 8°C, razen če sta rekonstitucija oz. redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila in za pogoje shranjevanja infuzijskih raztopin glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml viala iz prozornega stekla tipa I.

Zdravilo je pakirano v škatle po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Doribax je treba najprej rekonstituirati in potem dodatno redčiti pred infundiranjem.

Priprava 250 mg odmerka raztopine za infundiranje iz 250 mg viala

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 250 mg vialo in jo stresajte, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo potegnite v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 50 ml ali 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja. Celotno raztopino infundirajte bolniku, da bo dobil 250 mg odmerek doripenema.

Zdravilo Doribax raztopina za infundiranje je lahko bistra in brezbarvna do bistra in rahlo rumenkasta. Takšne razlike v barvi zdravila ne vplivajo na njegovo jakost.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/467/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Doribax 500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 500 mg doripenema.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infundiranje)

bel do rahlo rumenkast kristalni prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doribax je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- bolnišnična pljučnica (vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja),
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- zapletene okužbe sečil

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerki in načini uporabe zdravila pri posameznih okužbah so prikazani v spodnji preglednici:

Okužba	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja
Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja	500 mg ali 1 g*	na 8 ur	1 ali 4 ure**
Zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg	na 8 ur	1 ura
Zapletene Okužbe sečil (UTI), vključno s pielonefritisom	500 mg	na 8 ur	1 ura

* 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja pri bolnikih z okrepljenim ledvičnim očistkom (predvsem tisti z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) in/ali z okužbo z nefermentirajočimi po Gramu negativnimi povzročitelji (kot so *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp.). Ta odmerek temelji na osnovi FK/FD podatkov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

** Predvsem na osnovi FK/FD podatkov je pri bolnikih s tveganjem za okužbo z manj občutljivimi povzročitelji bolezni štiriurno infundiranje lahko primernejše (glejte poglavje 5.1). Ta način odmerjanja se lahko uporablja tudi pri zelo hudih okužbah.

Trajanje zdravljenja

Običajno zdravljenje z doripenemom traja od 5-14 dni in je odvisno od resnosti in mesta okužbe, povzročitelja okužbe ter od bolnikovega kliničnega odziva. Pri bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja, zdravljenje običajno traja 10-14 dni in je pri bolnikih, okuženih z nefermentirajočimi po Gramu negativnimi povzročitelji (kot so *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp.) pogosto na zgornji meji (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih študijah so doripenem uporabljali največ 14 dni in varnosti pri daljšem trajanju zdravljenja niso ugotavljali. Po uvedbi intravenskega zdravljenja z doripenemom in doseženem kliničnem izboljšanju je mogoče preiti na ustrezno peroralno zdravljenje in z njim zaključiti zdravljenje.

V kliničnih študijah so doripenem uporabljali največ 14 dni in varnosti pri daljšem trajanju zdravljenja niso ugotavljali. Po uvedbi intravenskega zdravljenja z doripenemom in doseženem kliničnem izboljšanju je mogoče preiti na ustrezno peroralno zdravljenje in z njim zaključiti zdravljenje.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna, razen v primeru zmerne do hude okvare ledvic (glejte poglavje *Okvara ledvic* spodaj in poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina (CrCl) je > 50 do ≤ 80 ml/min), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CrCl od ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) naj bo odmerek doripenema 250 mg na 8 ur (glejte poglavje 6.6), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) pa 250 mg na 12 ur (glejte poglavje 6.6). Bolnikom, katerim predpišejo 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja, je treba podobno prilagoditi odmerek (zmerna okvara ledvic: 500 mg na 8 ur; huda ledvična okvara: 500 mg na 12 ur).

Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov in pričakovane povečane izpostavljenosti doripenemu in njegovemu presnovku (doripenem-M-1), je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Doribax pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih na dializi

Priporočila za odmerjanje in način uporabe zdravila Doribax pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi so prikazana v spodnji preglednici:

CRRT postopek	Stopnja hitrosti glomerulne filtracije	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja ^{a,b}	Ciljna vrednost (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	na 12 ur	4 ure	≤ 1 mg/l

CRRT (*continuous renal replacement therapy*): kontinuirano nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi; CVVH (*continuous venovenous haemofiltration*): kontinuirana veno-venska hemofiltracija; CVVHDF (*continuous venovenous haemodiafiltration*): kontinuirana veno-venska hemodiafiltracija; MIC (*minimum inhibitory concentration*): minimalna inhibitorna koncentracija.

a Ob upoštevanju možnega zvečanja ne-ledvičnega očistka karbapenemov pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo, je pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo, zdravljenih s CRRT potrebno 4-urno infundiranje.

b Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo na CRRT je lahko čas infundiranja 1 ali 4 ure. Predvsem na osnovi FK/FD podatkov je pri bolnikih s tveganjem za okužbo z manj občutljivimi povzročitelji bolezni ali pri zelo hudih okužbah, 4-urno infundiranje lahko primernejše za povečanje odstotka časa med posameznimi odmerki, ko plazemska koncentracija doripenema presega minimalno inhibitorno koncentracijo ($\%T > MIC$), (glejte poglavje 5.1).

Zaradi možnosti akumulacije doripenema in presnovka doripenem-M-1 pri bolnikih, na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi niso določili priporočil za odmerjanje pri okužbah s patogeni z MIC > 1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi omejenih kliničnih podatkov in pričakovane zvečane izpostavljenosti presnovku doripenema M-1 (glejte poglavje 4.4) je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi.

Za priporočila za odmerjanje pri bolnikih na drugih oblikah dialize ni zadostnih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Doribax pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Doribax je treba rekonstituirati in nato še dodatno razredčiti (glejte poglavje 6.6), preden ga daste bolniku z intravensko infuzijo v času 1 ali 4 ur.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino,
- preobčutljivost na katerikoli drug karbapenemski antibiotik,
- huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, hude kožne reakcije) na katerikoli drug betalaktamski antibiotik (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri doripenema za zdravljenje pri posameznih bolnikih moramo upoštevati primernost uporabe karbapenemskih protibakterijskih zdravil na podlagi dejavnikov kot so resnost okužbe, prevalenca rezistence na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje pri izbiri karbapenemskih protibakterijskih zdravil.

Previdnost pri izbiri antibiotika in odmerku se priporoča pri zdravljenju bolnikov s poznim nastopom pljučnice zaradi uporabe respiratorja (> 5 dnevna hospitalizacija) in drugih bolnišničnih pljučnic, kjer se sumi na ali so potrjeni povzročitelji z zmanjšano občutljivostjo, kot npr. *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Sočasna uporaba aminoglikozidov je indicirana ob sumu ali potrditvi okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* in v okviru odobrenih indikacij (glejte poglavje 4.1).

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike, so se pojavile resne in občasno celo smrtne preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije. Preden začnete zdravljenje z zdravilom Doribax, morate bolnika temeljito izprašati o morebitnih preteklih preobčutljivostnih reakcijah po prejemu drugih učinkovin iz tega razreda ali betalaktamskih antibiotikov. Pri bolnikih s takšnimi reakcijami v anamnezi morate zdravilo Doribax uporabljati previdno. Če nastopi preobčutljivostna reakcija na doripenem, takoj prenehajte z dajanjem zdravila in uvedite ustrezne ukrepe. Pri resnih akutnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje.

Epileptični napadi

Med zdravljenjem s karbapenemi, vključno z doripenemom (glejte poglavje 4.8) so poročali o epileptičnih napadih. V kliničnih študijah z doripenemom so bili epileptični napadi najpogostejši pri tistih z obstoječimi motnjami v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (npr. kap ali epileptični napadi v anamnezi), oslavljenim delovanjem ledvic in pri uporabi odmerkov, večjih od 500 mg.

Psevdomembranozni kolitis

Pri jemanju doripenema poročali o psevdomembranoznem kolitisu zaradi okužbe s *Clostridium difficile*. Po jakosti je lahko blag do smrtno nevaren, zato je pomembno, da upoštevate to diagnozo pri bolnikih, ki dobijo drisko med ali po prejemanju zdravila Doribax (glejte poglavje 4.8).

Prekomerna rast neobčutljivih bakterij

Kot pri drugih antibiotikih je bila tudi uporaba doripenema povezana s pojavom odpornosti in selekcijo sevov z manjšo občutljivostjo. Med zdravljenjem je potrebno bolnike skrbno spremljati. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, uvedite ustrezne ukrepe. Izogibati se je treba daljši uporabi zdravila Doribax.

Medsebojno delovanje z valprojsko kislino

Sočasna uporaba doripenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pneumonitis zaradi uporabe zdravila z inhalacijo

Pri raziskovalni uporabi zdravila Doribax z inhalacijo se je pojavil pnevmonitis, zato doripenema ne smete uporabljati na ta način.

Kontinuirno nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi

Pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi se izpostavljenost doripenemu-M-1 lahko zveča na ravni za katere trenutno ni *in vivo* podatkov o varnosti. Ta presnovek nima ciljne farmakološke aktivnosti, drugi možni farmakološki učinki pa niso znani. Priporoča se skrbno spremljanje varnosti zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Opis populacije bolnikov, ki so jih zdravili v kliničnih študijah

V dveh kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bolnišnično pljučnico (N=979) je imelo 60 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Doribax, ki jih je bilo mogoče klinično oceniti, pljučnico zaradi uporabe respiratorja (VAP). Od tega jih je imelo 50 % pozen pojav pljučnice (opredeljeno kot pojav pljučnice po petih dneh mehanske ventilacije), 54 % jih je imelo oceno APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 in 32 % jih je sočasno prejelo aminoglikozide (76 % več kot 3 dni).

V dveh kliničnih preskušanjih pri bolnikih z intraabdominalnimi okužbami z zapleti (N=962) je bilo slepo črevo najpogostejše anatomsko mesto okužbe pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Doribax, pri katerih je bilo mogoče podati mikrobiološko oceno (62 %). Od tega jih je imelo 51 % na začetku študije generaliziran peritonitis, drugi viri okužbe pa so bili: perforacija debelega črevesa (20 %), holecistitis z zapleti (5 %) in okužbe na drugih mestih (14 %). Na začetku študije je imelo 11 % bolnikov oceno APACHE II > 10, 9,5 % jih je imelo postoperativne okužbe, 27 % bolnikov je imelo enega ali več intraabdominalnih abscesov in 4 % bolnikov so imeli sočasno bakteriemijo.

V dveh kliničnih preskušanjih, opravljenih pri bolnikih z okužbami sečil z zapleti (N=1.179), je imelo 52 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Doribax, pri katerih je bila mogoča mikrobiološka ocena, okužbe spodnjih sečil z zapleti, 48 % pa jih je imelo pielonefritis (od tega je bilo 16 % zapletenih primerov). Skupaj je imelo na začetku preskušanja 54 % bolnikov trdovratne zaplete, 9 % jih je imelo sočasno bakteriemijo in 23 % okužbo sečil s povzročiteljem, odpornim na levofloksacin.

Izkušnje pri bolnikih z zelo oslabljenim imunskim sistemom, bolnikih, ki prejema imunosupresivno zdravljenje in bolnikih s hudo nevtropenijo so omejene, ker je bila ta populacija izključena iz preskušanja faze III.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Preko encimov citokroma P450 (CYP450) se doripenem presnavlja le malo ali nič. Na osnovi *in vitro* študij ni pričakovati, da bi doripenem zaviral ali induciral delovanje CYP450. Zato pri njegovi uporabi ni pričakovati interakcij z drugimi zdravili prek vpliva na CYP450 (glejte poglavje 5.2).

Ugotovili so, da se pri sočasni uporabi doripenema in valprojske kisline, koncentracija valprojske kisline v serumu pomembno zmanjša in pade pod terapevtsko območje. Zmanjšanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči nezadosten nadzor nad epileptičnimi napadi. V študiji medsebojnega delovanja je bila pri sočasnem dajanju doripenema in valprojske kisline koncentracija valprojske kisline v serumu pomembno zmanjšana (AUC je bil zmanjšan na 63 %). Medsebojno delovanje se je pojavilo hitro. Ker so bolniki prejeli samo štiri odmerke doripenema, ne moremo izključiti dodatnega zmanjšanja koncentracije valprojske kisline pri daljši sočasni uporabi. O zmanjšanju koncentracije valprojske kisline so poročali tudi pri sočasni uporabi z drugimi karbapenemi. Po približno dveh dneh se je koncentracija valprojske kisline zmanjšala za 60-100 %, zato je treba pretehtati možnosti za nadomestno antibakterijsko ali dodatno antiepileptično zdravljenje.

Probenecid tekmuje z doripenemom za ledvično tubulno sekrecijo in tako zmanjša ledvični očistek doripenema. V študiji interakcij z drugimi zdravili se je srednja vrednost AUC za doripenem povečala za 75 % pri sočasni uporabi s probenecidom, zato sočasna uporaba probenecida z zdravilom Doribax

ni priporočljiva. Interakcij z drugimi zdravili, ki se izločajo s tubulno sekrecijo preko ledvic, ne moremo izključiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene doripenemu, so omejeni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Doribax se v času nosečnosti lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se doripenem izloča v materino mleko pri človeku. Študija pri podganah je pokazala, da doripenem in njegov presnovek prehajata v materino mleko. Odločitev o tem, ali naj ženska nadaljuje/preneha z dojenjem oziroma ali naj nadaljuje/prekine zdravljenje z zdravilom Doribax, je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Doribax za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih zdravljenja z doripenemom na plodnost pri moških ali ženskah, ni. Intravensko injiciranje doripenema ni imelo neželenih učinkov na plodnost podganjih samcev in samic ali na postnatalni razvoj in na sposobnost razmnoževanja njihovih potomcev pri odmerkih do 1 g/kg/dan (na podlagi AUC, ki je najmanj enak izpostavljenosti odmerku 500 mg na 8 ur pri ljudeh).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Doribax na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi poročanih neželenih učinkov ni pričakovati, da bi zdravilo Doribax vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri 3.142 odraslih bolnikih (od tega jih je 1.817 prejelo zdravilo Doribax), pri katerih so ocenjevali varnost zdravil v kliničnih preskušanjih faze II in III, so se neželeni učinki zdravila Doribax v odmerku 500 mg na 8 ur pojavljali z 32 % pogostnostjo. Zaradi neželenih učinkov so zdravilo Doribax ukiniteli pri skupaj 0,1 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravila Doribax, so bili navzea (0,1 %), driska (0,1 %), pruritus (0,1 %), glivična okužba vulve (0,1 %), zvišanje vrednosti jetrnih encimov (0,2 %) in izpuščaj (0,2 %). Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (10 %), driska (9 %) in navzea (8 %).

Varnostni profil pri približno 500 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Doribax v odmerku 1 g na 8 ur v obliki 4-urnega infundiranja v kliničnih študijah faze I, II in III je bil konsistenten z varnostnim profilom bolnikov, ki so prejeli odmerek 500 mg na 8 ur.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja zdravila Doribax so naštetih spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni med kliničnimi preskušnji in postmarketinško uporabo zdravila Doribax	
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti: kandidiaza v ustih, glivična okužba vulve
Bolezni krvi in limfatičnega	občasni: trombocitopenija, nevtropenija

sistema	
Bolezni imunskega sistema	občasni: preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4) neznana: anafilaksija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	zelo pogosti: glavobol občasni: epileptični napadi (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni	pogosti: flebitis
Bolezni prebavil	pogosti: navzea, driska občasni: kolitis zaradi <i>C. difficile</i> (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti: zvišane vrednosti jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	pogosti: pruritus, izpuščaj neznana pogostnost: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji faze I, v kateri so zdravim preiskovancem 10 do 14 dni po 1 h infundirali 2 g doripenema vsakih 8 ur, je bil izpuščaj zelo pogost (5 od 8 preiskovancev). Izpuščaj je izginil v 10 dneh po prekinitvi uporabe doripenema.

Če pride do prevelikega odmerjanja, zdravilo Doribax ukinite in bolniku dajte splošno podporno terapijo, dokler se zdravilo ne izloči z ledvicami. Zdravilo Doribax se lahko odstranjuje iz telesa s kontinuiranim nadomestnim zdravljenjem končne ledvične odpovedi ali s hemodializo (glejte poglavje 5.2), vendar ni podatkov o uporabi ene ali druge terapije pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemi, oznaka ATC: J01DH04.

Mehanizem delovanja

Doripenem je sintetična karbapenemska protimikrobna učinkovina.

Mehanizem baktericidnega delovanja doripenema temelji na zaviranju biosinteze bakterijske celične stene. Doripenem tudi inaktivira več esencialnih vezavnih proteinov za peniciline (PBP) in tako povzroči zavoro sinteze celične stene s posledično smrtjo celic.

In vitro ima doripenem le majhno antagonistično delovanje na druge protimikrobne učinkovine oziroma imajo le-te majhno antagonistično delovanje nanj. Pri *Pseudomonas aeruginosa* so opazili aditivno delovanje ali šibko sinergistično delovanje z amikacinom in levofloksacinom, pri gram-pozitivnih bakterijah pa z daptomicinom, linezolidom, levofloksacinom in vankomicinom.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Podobno kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih so predklinične študije farmakokinetike in farmakodinamike (PK/PD) pokazale, da je učinkovitost zdravila najbolj odvisna od časa, ko plazemska koncentracija doripenema presega vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (%T> MIC) za zadevnega povzročitelja okužbe. Simulacije Monte Carlo, opravljene na podlagi izvidov občutljivosti posameznih patogenov iz zaključenih preskušanj III. faze in populacijski farmakokinetični podatki kažejo, da je bila tarčna vrednost %T> MIC 35 % dosežena pri več kot 90 % bolnikov z bolnišnično pljučnico, okužbami sečil z zapleti in intraabdominalnimi okužbami z zapleti za vse stopnje delovanja ledvic.

S podaljšanjem časa infuzije doripenema na 4 ure dosežemo največjo vrednost %T> MIC za dani odmerek. Ta ugotovitev je služila kot osnova za možnost dajanja 4-urnih infuzij bolnikom z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z uporabo respiratorja. Za doseganje ciljne vrednosti 50 % T> MIC pri najmanj 95 % bolnikov je pri resno bolnih ali bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom dajanje 4-urnih infuzij lahko primernejše, kadar je, oziroma je pričakovano, da je, MIC doripenema za znanega ali domnevnega patogena/patogene > 0,5 mg/l (glejte poglavje 4.2). Simulacije Monte Carlo govorijo v prid uporabi 500 mg odmerka doripenema v 4-urni infuziji na 8 ur pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic za ciljne patogene z vrednostmi MIC doripenema ≤ 4 mg/l.

Mehanizmi rezistence

Med mehanizme bakterijske rezistence na doripenem sodijo inaktivacija zdravilne učinkovine z encimi, ki povzročajo hidrolizo karbapenemov, mutirani ali pridobljeni vezavni proteini za peniciline (PBP), zmanjšanje prepustnosti zunanje membrane in izločanje z aktivnim transportom. Doripenem je odporen na hidrolizo z večino betalaktamaz, vključno s penicilinazami in cefalosporinazami, ki jih izdelujejo gram-pozitivne in gram-negativne bakterije, z izjemo razmeroma redkih betalaktamaz, ki hidrolizirajo karbapeneme. Vrste, ki so rezistentne na druge karbapeneme, večinoma izkazujejo tudi rezistenco na doripenem. Meticilin rezistentne stafilokoke je treba obravnavati kot rezistentne na doripenem. Kot pri drugih antibiotikih, vključno s karbapenemskimi, so pokazali, da doripenem povzroča selekcijo odpornih bakterijskih sevov.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na antibiotike (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), so naslednje:

Neodvisne od vrste	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafilokoki	na osnovi mejne vrednosti meticilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. z izjemo <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokoki	„neobčutljivi“
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	ni dovolj podatkov
Anaerobi	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ in $R > 1 \text{ mg/l}$

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti pri posameznih bakterijskih vrstah se lahko razlikuje po geografskih območjih in se tudi spreminja s časom, zato je zaželeno, da pridobite lokalne informacije o odpornosti, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi se posvetujte s specialistom, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost antibiotika vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb.

V nekaterih krajih Evropske skupnosti so poročali o pogostejšem pojavljanju okužb z mikroorganizmi, odpornimi na karbapenemske antibiotike. Spodaj navedeni podatki naj vam služijo le kot približno vodilo glede verjetnosti, ali bo mikroorganizem občutljiv za doripenem ali ne.

Pogosto občutljive bakterijske vrste:

Gram-pozitivni aerobi

*Enterococcus faecalis**\$

Staphylococcus aureus (samo za meticilin občutljivi sevi)*^

Staphylococcus spp. (samo za meticilin občutljivi sevi)^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gram-negativni aerobi

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.

Anaerobi

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

Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost povzroča težave:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia\$+
*Pseudomonas aeruginosa**

Naravno odporni mikroorganizmi:

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecium

Gram-negativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* vrste, proti katerim je bilo dokazano delovanje v kliničnih študijah

\$ vrste, ki so naravno intermediarno občutljive

+ z > 50 % pridobljeno odpornostjo v eni ali več državah članicah

^ vse na meticilin rezistentne stafilokoke je treba obravnavati kot odporne na doripenem

Podatki iz kliničnih študij

Pljučnica zaradi uporabe respiratorja

Študija pri 233 bolnikih s poznim nastopom pljučnice zaradi uporabe respiratorja ni dokazala ne-inferiornosti 7-dnevnega zdravljenja z doripenemom (1 gram na 8 ur v obliki 4 urne infuzije) v primerjavi z 10-dnevnim zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom (1 gram na 8 ur v obliki 1 urne infuzije). Poleg tega so bolniki lahko prejeli določena dodatna zdravljenja. Na osnovi priporočil

neodvisne komisije, ki je spremljala podatke, so študijo predčasno zaključili. Po poteku zdravljenja je bila stopnja klinične ozdravitve na 10. dan numerično nižja pri preiskovancih, zdravljenih z doripenemom z namenom primarnega mikrobiološkega zdravljenja (MITT) (45,6 % proti 56,8 %; 95 % IZ: -26,3 %; 3,8 %) in mikrobiološke ocene (ME) (49,1 % [28/57] proti 66,1 % [39/59]); 95 % IZ: -34,7 %; 0,8 %) analize posameznih skupin. Celokupna 28-dnevna smrtnost iz kateregakoli vzroka je bila v MITT analizi (21,5 % proti 14,8 %; 95 % IZ: -5,0 %; 18,5 %) numerično višja pri preiskovancih, zdravljenih z doripenemom. Razlika v stopnji klinične ozdravitve z doripenemom v primerjavi z imipenemom/cilastatinom je bila večja pri bolnikih z APACHE vrednostjo > 15 (16/45 [36 %] oz. 23/46 [50 %]) in pri bolnikih, okuženih z *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] oz. 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Srednje vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ za doripenem pri zdravih preiskovancih v različnih študijah po dajanju 500 mg odmerka v času 1 ure so bile približno 23 µg/ml in 36 µgh/ml. Srednje vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ za doripenem pri zdravih preiskovancih v različnih študijah po dajanju odmerka 500 mg oziroma 1 g v času 4 ur znašajo približno 8 µg/ml in 17 µg/ml oziroma 34 µgh/ml in 68 µgh/ml. Po večkratnih intravenskih infuzijah doripenema v odmerku bodisi 500 mg ali 1 g na 8 ur v času 7 do 10 dni pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic ni prišlo do kopičenja zdravila v telesu.

Farmakokinetika enkratnega odmerka doripenema po 4-urni infuziji pri odraslih bolnikih s cistično fibrozo je primerljiva s farmakokinetiko pri odraslih brez cistične fibroze. Ustrezne in dobro nadzorovane študije za potrditev varnosti in učinkovitosti doripenema pri bolnikih s cistično fibrozo niso bile izvedene.

Porazdelitev

Povprečna stopnja vezave doripenema na plazemske beljakovine znaša približno 8,1 % in ni odvisna od njegove plazemske koncentracije. Porazdelitveni volumen zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 16,8 l, kar je podobno volumnu zunajcelične tekočine pri človeku. Doripenem dobro prehaja v več telesnih tekočin in tkiv, na primer v maternično tkivo, retroperitonealno tekočino, tkivo prostate, tkivo žolčnika in seč.

Biotransformacija

Presnova doripenema do mikrobiološko neaktivnega presnovka z odprtim obročem poteka predvsem s pomočjo encima dehidropeptidaze-I. Preko encimov citokroma P450 (CYP450) se doripenem presnavlja le malo ali nič. Študije *in vitro* so pokazale, da doripenem ne zavira in ne inducira delovanja izoencimov CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4.

Izločanje

Doripenem se izloča predvsem v nespremenjeni obliki preko ledvic. Srednja končna plazemska razpolovna doba izločanja doripenema pri zdravih mladih odraslih znaša približno 1 uro, njegov plazemski očistek pa je približno 15,9 l/uro. Srednji ledvični očistek doripenema znaša 10,3 l/uro. Velikost te vrednosti ter pomembno zmanjšanje izločanja doripenema, ki so ga opazili pri sočasni uporabi probenecida, kaže, da se doripenem izloča z glomerulno filtracijo, s tubulno sekrecijo in se tudi reabsorbira. Pri zdravih mladih odraslih, ki so prejeli enkratno 500 mg odmerko zdravila Doribax, so v seču izmerili 71 % odmerka v obliki nespremenjene učinkovine in 15 % odmerka v obliki presnovka z odprtim obročem. Po aplikaciji enkratnega 500 mg odmerka radioaktivno označenega doripenema zdravim mladim odraslim so v blatu našli manj kot 1 % skupne radioaktivnosti. Farmakokinetika doripenema je linearna po 1-urnem intravenskem infundiranju odmerkov od 500 mg do 2 g in po 4-urnem intravenskem infundiranju odmerkov od 500 mg do 1 g.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku 500 mg zdravila Doribax se je pri preiskovancih z blago okvaro ledvic (CrCl 51-79 ml/min) vrednost AUC doripenema povečala za 1,6-krat, pri tistih z zmerno okvaro ledvic (CrCl 31-50 ml/min) za 2,8-krat in pri tistih s hudo okvaro ledvic (CrCl ≤ 30 ml/min) za 5,1-krat v primerjavi z enako starimi zdravimi preiskovanci, z normalnim delovanjem ledvic (CrCl > 80 ml/min). V primerjavi z zdravimi preiskovanci je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pričakovano znatno zvišanje

AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z odprtim obročem (doripenem-M-1). Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Prilagoditev odmerka zdravila Doribax je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirano nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.2). V študiji z 12 preiskovanci s končno ledvično odpovedjo, ki so z 1-urno intravensko infuzijo prejeli en 500 mg odmerek doripenema, je bila sistemska izpostavljenost doripenemu in doripenemu-M-1 zvečana v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Količina doripenema in doripenema-M-1, odstranjena med 12-urno CVVH je znašala približno 28 % in 10 % odmerka, med 12-urno CVVHDF pa približno 21 % in 8 % odmerka. Priporočila za odmerjanje pri bolnikih s kontinuiranim nadomestnim zdravljenjem končne ledvične odpovedi so bila pripravljena za doseganje podobne sistemske izpostavljenosti doripenemu pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli 500 mg doripenema z 1-urno infuzijo, za vzdrževanje koncentracij doripenema nad minimalno inhibitorno koncentracijo 1 mg/l za vsaj 35 % odmernege intervala in za vzdrževanje izpostavljenosti doripenemu in doripenemu-M-1 pod izpostavljenostjo pri 1-urni infuziji 1 g doripenema na 8 ur pri zdravih preiskovancih. Priporočila za odmerjanje so pripravljena z modeliranjem podatkov preiskovancev s končno ledvično odpovedjo na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju, z upoštevanjem možnih zvečanj ne-ledvičnega očistka karbapenemov pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo v primerjavi z bolniki s kronično ledvično odpovedjo.

Doripenem-M-1 se je slabo izločal v tej skupini bolnikov, razpolovni čas (in AUC) pa ni bil zadovoljivo določen. Zato ne moremo izključiti, da bo izpostavljenost pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju kronične ledvične odpovedi, večja kot ocenjena in večja kot izpostavljenost presnovku, opažena pri 1-urni infuziji 1 g doripenema na 8 ur pri zdravih preiskovancih. Zaradi pomanjkanja podatkov o farmakološkem delovanju presnovka, z izjemo mikrobiološkega delovanja, *in vivo* posledice zvečanja izpostavljenosti niso znane (glejte poglavje 4.4). Če je odmerek doripenema večji od priporočenega odmerka pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi, se sistemska izpostavljenost doripenemu-M-1 še dodatno zveča. Klinične posledice povečane izpostavljenosti niso znane.

V primerjavi z zdravimi preiskovanci je sistemska izpostavljenost doripenemu in doripenemu-M-1 dokazano zvečana pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. V študiji, v kateri je šest preiskovancev s končno ledvično odpovedjo prejelo en 500 mg odmerek doripenema z intravensko infuzijo, je količina doripenema in doripenema-M-1, odstranjena med 4-urno hemodializo, znašala približno 46 % oz. 6 % odmerka. Ni zadostnih podatkov za pripravo priporočil za prilagoditev odmerka pri bolnikih na intermitentni hemodializi ali drugih dializnih postopkih, razen pri kontinuiranem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso preučili farmakokinetike doripenema. Ker je videti, da se doripenem ne presnavlja v jetrih, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko doripenema.

Starostniki

Vpliv starosti na farmakokinetiko doripenema so ocenili pri zdravih starejših moških in ženskah (starih od 66-84 let). Vrednost AUC za doripenem pri starejših odraslih je bila za 49 % višja kot pri mlajših odraslih. Te razlike so pripisali predvsem starostnim spremembam v delovanju ledvic. Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna, razen v primeru zmerne do hude ledvične insuficience (glejte poglavje 4.2).

Spol

Vpliv spola na farmakokinetiko doripenema so ocenili pri zdravih moških in ženskah. Vrednost AUC za doripenem je bila za 13 % višja pri ženskah kot pri moških, vendar prilagoditev odmerka zdravila glede na spol ni priporočena.

Rasa

Vpliv rase na farmakokinetiko doripenema so proučevali z analizo populacijske farmakokinetike. Med posameznimi rasnimi skupinami niso opazili značilnih razlik v srednjem očistku doripenema, zato prilagoditev odmerka zdravila glede na raso ni priporočena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar zaradi zasnove študij toksičnosti ponavljajočih odmerkov in razlik v farmakokinetiki pri živalih in ljudeh, dolgotrajna izpostavljenost živali v teh študijah ni bila zagotovljena.

Študije na podganah in zajcih ne kažejo toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Vendar je pomen teh študij omejen, ker so bile izvedene z enkrat dnevnim odmerjanjem, zaradi česar je bilo trajanje dnevne izpostavljenosti doripenemu pri živalih manjše kot ena desetina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.3.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Shranjevanje rekonstituiranih raztopin: Po rekonstituciji zdravila s sterilno vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje lahko suspenzijo zdravila Doribax pustite stati v viali največ 1 uro pri temperaturi do 30°C, preden jo prenesete v infuzijsko vrečko in jo s tem razredčite.

Po redčenju v infuzijski vrečki, je treba infuzije zdravila Doribax, ki so bile hranjene pri sobni temperaturi ali v hladilniku, uporabiti z upoštevanjem časov iz spodnje preglednice:

Čas, v katerem je treba končati rekonstitucijo, redčenje in infundiranje infuzijskih raztopin zdravila Doribax

Infuzijska raztopina	Raztopina, shranjena pri sobni temperaturi	Raztopina, shranjena v hladilniku (2°C-8°C)
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	12 ur	72 ur*
+50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za injiciranje	4 ure	24 ur*

* Ko jih enkrat vzamete iz hladilnika, je treba infuzijske raztopine uporabiti v času stabilnosti pri sobni temperaturi, tako da seštevek časa shranjevanja v hladilniku, časa do doseganja sobne temperature in časa infundiranja zdravila ne bo presegel časa stabilnosti zdravila v hladilniku.

+ Če infundiranje traja dlje kot 1 uro, se 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje ne sme uporabljati.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas in vrste raztopin, ki so navedene v zgornji preglednici.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne bi smeli preseči 24 ur pri temperaturi med 2°C in 8°C, razen če sta rekonstitucija oz. redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila in za pogoje shranjevanja infuzijskih raztopin glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml viala iz prozornega stekla tipa I.

Zdravilo je pakirano v škatle po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Doribax je treba najprej rekonstituirati in potem dodatno redčiti pred infundiranjem.

Priprava 500 mg odmerka raztopine za infundiranje z uporabo 500 mg viala

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 500 mg vialo in jo stresite, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo potegnite v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje bodisi 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja. Celotno raztopino infundirajte bolniku, da bo dobil 500 mg odmerek doripenema.

Priprava 250 mg odmerka raztopine za infundiranje z uporabo 500 mg viala

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 500 mg vialo in jo stresite, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo posesajte v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje bodisi 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali pa 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja.
4. Vzemite 55 ml te raztopine iz infuzijske vrečke in jo zavržite, vso preostalo raztopino pa infundirajte bolniku, da bo dobil 250 mg odmerek doripenema.

Zdravilo Doribax raztopina za infundiranje je lahko bistra in brezbarvna do bistra in rahlo rumenkasta. Takšne razlike v barvi zdravila ne vplivajo na njegovo jakost.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Navedba smiselno ni potrebna.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Doribax 250 mg prašek za raztopino za infundiranje
doripenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 250 mg doripenema

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/467/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Doribax 250 mg prašek za infundiranje
doripenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg doripenema (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

250 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i. v. uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/467/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Doribax 500 mg prašek za raztopino za infundiranje
doripenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 500 mg doripenema

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/467/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Doribax 500 mg prašek za infundiranje
doripenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg doripenema (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

500 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i. v. uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/467/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Doribax 250 mg prašek za raztopino za infundiranje doripenem

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Doribax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Doribax
3. Kako uporabljati zdravilo Doribax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Doribax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Doribax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Doribax vsebuje zdravilno učinkovino doripenem. To zdravilo je antibiotik in deluje tako, da ubije različne vrste bakterij (mikrobov), ki povzročajo okužbe na različnih delih telesa.

Zdravilo Doribax uporabljamo za zdravljenje odraslih pri naslednjih okužbah:

- pljučnica (huda okužba prsnega koša ali pljuč), ki jo bolnik lahko dobi v bolnišnici ali v podobnih okoljih; sem sodi tudi pljučnica, ki se pojavi med uporabo naprave za umetno dihanje,
- zapletene okužbe v predelu trebuha (abdominalne okužbe),
- zapletene okužbe sečil, vključno z okužbami ledvic in primeri, ko se je okužba razširila v krvni obtok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Doribax

Ne uporabljajte zdravila Doribax

- če ste alergični na doripenem,
- če ste alergični na druge antibiotike, na primer na peniciline, cefalosporine ali karbapeneme (ki se uporabljajo za zdravljenje različnih okužb), ker ste v tem primeru morda alergični tudi na zdravilo Doribax.

Če se karkoli od zgoraj navedenega nanaša na vas, tega zdravila ne smete uporabljati. Če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Doribax.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Doribax se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro, če imate:

- ledvične težave; zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek zdravila Doribax,
 - drisko; pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavi krvava driska pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Doribax, ker bi lahko imeli kolitis (vnetje črevesja). **Ne jemljite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.**
 - bolezni centralnega živčnega sistema kot je kap ali ste v preteklosti že imeli epileptične napade.
- Med zdravljenjem z zdravilom Doribax in antibiotiki, ki delujejo podobno kot zdravilo Doribax so poročali o epileptičnih napadih. Čeprav antibiotiki, vključno z zdravilom Doribax, ubijajo nekatere

bakterije, pa se lahko druge bakterije in glivice še naprej razmnožujejo bolj kot je normalno – to imenujemo razrast mikroorganizmov. Zdravnik vas bo spremljal, da pri vas ugotovi morebiten razrast mikroorganizmov in vas bo po potrebi ustrezno zdravil.

Zdravila Doribax se ne sme vdihovati, ker lahko povzroči vnetje pljuč (pneumonitis).

Otroci in mladostniki

Zdravila Doribax ne smete dajati otrokom ali mladostnikom (mlajšim od 18 let), ker ni dovolj podatkov o varni uporabi zdravila Doribax pri otrocih ali mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Doribax

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Sem sodijo tudi zeliščni pripravki. Zdravniku morate tudi povedati, če jemljete:

- **valprojsko kislino ali natrijev valproat** (uporablja se za zdravljenje epilepsije, bipolarni motnje, migren ali shizofrenije)
- **probenecid** (uporablja se za zdravljenje putike ali visokih koncentracij sečne kisline v krvi).

Zdravnik se bo odločil ali lahko uporabljate zdravilo Doribax skupaj s temi zdravili.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Doribax:

- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči; zdravnik bo presodil, ali smete jemati zdravilo Doribax,
- če dojite ali nameravate dojit svojega otroka, ker bi lahko majhne količine tega zdravila prehajale v materino mleko in vplivale na dojenčka; zdravnik bo presodil, ali smete jemati zdravilo Doribax med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Doribax verjetno ne vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Doribax

Koliko zdravila Doribax uporabimo

- Vaš zdravnik bo presodil, koliko zdravila Doribax potrebujete in koliko časa bo trajalo zdravljenje.

Odrasli (vključno s starejšimi od 65 let)

- Običajen odmerek zdravila je 500 mg na vsakih osem ur. Dajanje vsakega odmerka traja eno ali štiri ure.
- Zdravljenje običajno traja od 5 do 14 dni.
- Če imate ledvične težave, vam bo zdravnik odmerek zdravila Doribax lahko zmanjšal na 250 mg, dan v obdobju ene ali štirih ur, vsakih osem ali dvanajst ur.

Kako uporabljamo zdravilo Doribax

- Zdravilo Doribax bo pripravil in vam ga dal zdravnik v eno od ven v obliki intravenske infuzije (poznane tudi kot »kapalna infuzija«), ki bo trajala eno ali štiri ure.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Doribax, kot bi smeli

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi izpuščaj. Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Doribax, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Doribax

Če vas skrbi, da ste morda izpustili odmerek zdravila Doribax, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da traja zdravljenje z zdravilom Doribax tako dolgo, kot vaš zdravnik meni, da je potrebno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Svojemu zdravniku nemudoma povejte, če se pri vas pri vas pojavi kateri od omenjenih neželenih učinkov, ker boste lahko potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

- nenadno otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika, izpuščaj in težave s požiranjem ali dihanjem. To so lahko znaki hude alergijske (anafilaktične) reakcije in so lahko smrtno nevarni.
- resne kožne reakcije z razširjenim izpuščajem, luščenjem kože, mehurjastimi izpuščaji v ustih, na očeh in na spolovilih (toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnson sindrom).
- krvava driska pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Doribax (kolitis zaradi razrasta bakterije *Clostridium difficile*).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj, srbenje ali koprivnica
- driska
- občutek slabosti (navzea)
- vnetje stene vene na mestu infundiranja zdravila v vašo veno (flebitis)
- glivične okužbe (soor) v ustih ali v nožnici
- povečanje koncentracije nekaterih jetrnih encimov v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar lahko poveča tveganje za nastanek poškodb in krvavitev,
- zmanjšanje števila belih krvničk, ki lahko poveča nagnjenost k okužbam,
- epileptični napadi

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Doribax

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali. Prvi dve številki pomenita mesec, naslednje štiri pa leto. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Doribax

- Zdravilna učinkovina je doripenem. Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 250 mg doripenema.

Izgled zdravila Doribax in vsebina pakiranja

Zdravilo Doribax je bel do rahlo rumenkast kristalni prašek v steklenih vialah. Zdravilo Doribax je na voljo v pakiranjih po 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Pred infundiranjem je treba zdravilo Doribax najprej rekonstituirati in nato dodatno razredčiti.

Priprava 250 mg odmerka raztopine za infundiranje iz 250 mg vial

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 250 mg vialo in jo stresajte, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo potegnite v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 50 ml ali 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja. Celotno raztopino infundirajte bolniku, da bo dobil 250 mg odmerek doripenema.

Zdravilo Doribax raztopina za infundiranje je lahko bistra in brezbarvna do bistra in rahlo rumenkasta. Takšne razlike v barvi zdravila ne vplivajo na njegovo jakost.

Shranjevanje rekonstituiranih raztopin

Po rekonstituciji zdravila s sterilno vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje lahko suspenzijo zdravila Doribax pustite stati v viali največ 1 uro pri temperaturi do 30°C, preden jo prenesete v infuzijsko vrečko in jo s tem razredčite.

Po redčenju v infuzijski vrečki je treba infuzije zdravila Doribax, ki so bile hranjene pri sobni temperaturi ali v hladilniku, uporabiti z upoštevanjem časov iz spodnje preglednice:

Čas, v katerem je treba končati rekonstitucijo, redčenje in infundiranje infuzijskih raztopin zdravila Doribax

Infuzijska raztopina	Raztopina, shranjena pri sobni temperaturi	Raztopina, shranjena v hladilniku (2°C-8°C)
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	12 ur	72 ur*
+50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za injiciranje	4 ure	24 ur*

* Ko jih enkrat vzamete iz hladilnika, je treba infuzijske raztopine uporabiti v času stabilnosti pri sobni temperaturi, tako da seštevek časa shranjevanja v hladilniku, časa do doseganja sobne temperature in časa infundiranja zdravila ne bo presegel časa stabilnosti zdravila v hladilniku.

+ Če infundiranje traja dlje kot 1 uro se 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje ne sme uporabljati.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas in vrste raztopin, ki so navedene v zgornji preglednici.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne bi smeli preseči 24 ur pri temperaturi med 2°C in 8°C, razen če sta rekonstitucija oz. redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadke odlagajte v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Doribax 500 mg prašek za raztopino za infundiranje doripenem

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Doribax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Doribax
3. Kako uporabljati zdravilo Doribax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Doribax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Doribax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Doribax vsebuje zdravilno učinkovino doripenem. To zdravilo je antibiotik in deluje tako, da ubije različne vrste bakterij (mikrobov), ki povzročajo okužbe na različnih delih telesa.

Zdravilo Doribax uporabljamo za zdravljenje odraslih pri naslednjih okužbah:

- pljučnica (huda okužba prsnega koša ali pljuč), ki jo bolnik lahko dobi v bolnišnici ali v podobnih okoljih; sem sodi tudi pljučnica, ki se pojavi med uporabo naprave za umetno dihanje,
- zapletene okužbe v predelu trebuha (abdominalne okužbe),
- zapletene okužbe sečil, vključno z okužbami ledvic in primeri, ko se je okužba razširila v krvni obtok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Doribax

Ne uporabljajte zdravila Doribax

- če ste alergični na doripenem,
- če ste alergični na druge antibiotike, na primer na peniciline, cefalosporine ali karbapeneme (ki se uporabljajo za zdravljenje različnih okužb), ker ste v tem primeru morda alergični tudi na zdravilo Doribax.

Če se karkoli od zgoraj navedenega nanaša na vas, tega zdravila ne smete uporabljati. Če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Doribax.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Doribax se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro, če imate:

- ledvične težave; zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek zdravila Doribax,
 - drisko; pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavi krvava driska pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Doribax, ker bi lahko imeli kolitis (vnetje črevesja). **Ne jemljite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.**
 - bolezni centralnega živčnega sistema kot je kap ali ste v preteklosti že imeli epileptične napade.
- Med zdravljenjem z zdravilom Doribax in antibiotiki, ki delujejo podobno kot zdravilo Doribax so poročali o epileptičnih napadih. Čeprav antibiotiki, vključno z zdravilom Doribax, ubijajo nekatere

bakterije, pa se lahko druge bakterije in glivice še naprej razmnožujejo bolj kot je normalno – to imenujemo razrast mikroorganizmov. Zdravnik vas bo spremljal, da pri vas ugotovi morebiten razrast mikroorganizmov in vas bo po potrebi ustrezno zdravil.

Zdravila Doribax se ne sme vdihovati, ker lahko povzroči vnetje pljuč (pneumonitis).

Otroci in mladostniki

Zdravila Doribax ne smete dajati otrokom ali mladostnikom (mlajšim od 18 let), ker ni dovolj podatkov o varni uporabi zdravila Doribax pri otrocih ali mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Doribax

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Sem sodijo tudi zeliščni pripravki. Zdravniku morate tudi povedati, če jemljete:

- **valprojsko kislino ali natrijev valproat** (uporablja se za zdravljenje epilepsije, bipolarni motnje, migren ali shizofrenije)
- **probenecid** (uporablja se za zdravljenje putike ali visokih koncentracij sečne kisline v krvi).

Zdravnik se bo odločil ali lahko uporabljate zdravilo Doribax skupaj s temi zdravili.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Doribax:

- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči; zdravnik bo presodil, ali smete jemati zdravilo Doribax,
- če dojite ali nameravate dojit svojega otroka, ker bi lahko majhne količine tega zdravila prehajale v materino mleko in vplivale na dojenčka; zdravnik bo presodil, ali smete jemati zdravilo Doribax med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Doribax verjetno ne vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Doribax

Koliko zdravila Doribax uporabimo

- Vaš zdravnik bo presodil, koliko zdravila Doribax potrebujete in koliko časa bo trajalo zdravljenje.

Odrasli (vključno s starejšimi od 65 let)

- Običajen odmerek zdravila je 500 mg na vsakih osem ur. Dajanje vsakega odmerka traja eno ali štiri ure.
- Zdravljenje običajno traja od 5 do 14 dni.
- Če imate ledvične težave, vam bo zdravnik odmerek zdravila Doribax lahko zmanjšal na 250 mg, dan v obdobju ene ali štirih ur, vsakih osem ali dvanajst ur.

Kako uporabljamo zdravilo Doribax

- Zdravilo Doribax bo pripravil in vam ga dal zdravnik v eno od ven v obliki intravenske infuzije (poznane tudi kot »kapalna infuzija«), ki bo trajala eno ali štiri ure.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Doribax, kot bi smeli

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi izpuščaj. Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Doribax, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Doribax

Če vas skrbi, da ste morda izpustili odmerek zdravila Doribax, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da traja zdravljenje z zdravilom Doribax tako dolgo, kot vaš zdravnik meni, da je potrebno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Svojemu zdravniku nemudoma povejte, če se pri vas pri vas pojavi kateri od omenjenih neželenih učinkov, ker boste lahko potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

- nenadno otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika, izpuščaj in težave s požiranjem ali dihanjem. To so lahko znaki hude alergijske (anafilaktične) reakcije in so lahko smrtno nevarni.
- resne kožne reakcije z razširjenim izpuščajem, luščenjem kože, mehurjastimi izpuščaji v ustih, na očeh in na spolovilih (toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnson sindrom).
- krvava driska pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Doribax (kolitis zaradi razrasta bakterije *Clostridium difficile*).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj, srbenje ali koprivnica
- driska
- občutek slabosti (navzea)
- vnetje stene vene na mestu infundiranja zdravila v vašo veno (flebitis)
- glivične okužbe (soor) v ustih ali v nožnici
- povečanje koncentracije nekaterih jetrnih encimov v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar lahko poveča tveganje za nastanek poškodb in krvavitev,
- zmanjšanje števila belih krvničk, ki lahko poveča nagnjenost k okužbam,
- epileptični napadi

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Doribax

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali. Prvi dve številki pomenita mesec, naslednje štiri pa leto. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Doribax

- Zdravilna učinkovina je doripenem. Ena viala vsebuje doripenem monohidrat v količini, ki ustreza 500 mg doripenema.

Izgled zdravila Doribax in vsebina pakiranja

Zdravilo Doribax je bel do rahlo rumenkast kristalni prašek v steklenih vialah. Zdravilo Doribax je na voljo v pakiranjih po 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Pred infundiranjem je treba zdravilo Doribax najprej rekonstituirati in nato dodatno razredčiti.

Priprava 500 mg odmerka raztopine za infundiranje z uporabo 500 mg vial

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 500 mg vialo in jo stresajte, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo posesajte v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje bodisi 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja. Celotno raztopino infundirajte bolniku, da bo dobil 500 mg odmerek doripenema.

Priprava 250 mg odmerka raztopine za infundiranje z uporabo 500 mg vial

1. Dodajte 10 ml sterilne vode za injekcije ali 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 500 mg vialo in jo stresite, da bo nastala suspenzija.
2. Suspenzijo vizualno preglejte, ali vsebuje tuje delce. Opomba: Suspenzija ni namenjena neposrednemu infundiranju.
3. Suspenzijo potegnite v brizgo z iglo in jo injicirajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje bodisi 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali pa 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje in zmešajte, da se zaključi proces raztapljanja.
4. Vzemite 55 ml te raztopine iz infuzijske vrečke in jo zavržite, vso preostalo raztopino pa infundirajte bolniku, da bo dobil 250 mg odmerek doripenema.

Zdravilo Doribax raztopina za infundiranje je lahko bistra in brezbarvna do bistra in rahlo rumenkasta. Takšne razlike v barvi zdravila ne vplivajo na njegovo jakost.

Shranjevanje rekonstituiranih raztopin

Po rekonstituciji zdravila s sterilno vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje lahko suspenzijo zdravila Doribax pustite stati v viali največ 1 uro pri temperaturi do 30°C, preden jo prenesete v infuzijsko vrečko in jo s tem razredčite.

Po redčenju v infuzijski vrečki je treba infuzije zdravila Doribax, ki so bile hranjene pri sobni temperaturi ali v hladilniku, uporabiti z upoštevanjem časov iz spodnje preglednice:

Čas, v katerem je treba končati rekonstitucijo, redčenje in infundiranje infuzijskih raztopin zdravila Doribax

Infuzijska raztopina	Raztopina, shranjena pri sobni temperaturi	Raztopina, shranjena v hladilniku (2°C-8°C)
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	12 ur	72 ur*
50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za injiciranje	4 ure	24 ur

* Ko jih enkrat vzamete iz hladilnika, je treba infuzijske raztopine uporabiti v času stabilnosti pri sobni temperaturi, tako da seštevek časa shranjevanja v hladilniku, časa do doseganja sobne temperature in časa infundiranja zdravila ne bo presegel časa stabilnosti zdravila v hladilniku.

+ Če infundiranje traja dlje kot 1 uro se 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze za injiciranje ne sme uporabljati.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas in vrste raztopin, ki so navedene v zgornji preglednici.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne bi smeli preseči 24 ur pri temperaturi med 2°C in 8°C, razen če sta rekonstitucija oz. redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadke odlagajte v skladu z lokalnimi predpisi.