

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doribax 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu)

Produkt leczniczy nie zawiera żadnych substancji pomocniczych.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do infuzji).

Krystaliczny proszek barwy złamanej bieli do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doribax przeznaczony jest do leczenia następujących zakażeń u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

- wewnątrzszpitalne zapalenie płuc (w tym zapalenie płuc związane z mechaniczną wentylacją);
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne;
- powikłane zakażenia dróg moczowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W tabeli poniżej podano zalecane dawki i schematy podawania według rodzaju zakażenia:

Zakażenie	Dawka	Częstość podawania	Czas trwania infuzji
Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, w tym u pacjentów poddawanych mechanicznej wentylacji	500 mg	co 8 godz.	1 lub 4 godziny*
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	500 mg	co 8 godz.	1 godzina
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg	co 8 godz.	1 godzina

* Biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez cztery godziny może być bardziej odpowiednie w zakażeniach wywołanych przez mniej wrażliwe patogeny (patrz punkt 5.1). Ten schemat dawkowania należy również brać pod uwagę w przypadkach szczególnie ciężkich zakażeń.
Okres ważności roztworu do infuzji patrz punkt 6.3.

Czas trwania kuracji dorypenemem wynosi zazwyczaj 5 do 14 dni i zależy od ciężkości objawów, miejsca zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. Dorypenem był podawany w trakcie badań klinicznych do 14 dni i bezpieczeństwo dłuższej trwających terapii nie zostało określone. Po

rozpoczęciu leczenia dorypenemem w postaci dożylniej i uzyskaniu poprawy klinicznej, możliwa jest zmiana na odpowiednią terapię doustną w celu dokończenia leczenia.

Dawkowanie u dzieci

Produkt leczniczy Doribax nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek, jeśli klirens kreatyniny (CrCl) wynosi 51-79 ml/min. Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do <50 ml/min) Doribax należy podawać w dawce 250 mg co 8 godzin. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <30 ml/min) należy podawać Doribax w dawce 250 mg co 12 godzin. Ze względu na ograniczone dane kliniczne i spodziewane zwiększenie narażenia na dorypenem i jego metabolit, preparat Doribax należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów dializowanych

Doribax podlega dializie; jednak informacje na ten temat są niewystarczające, aby ustalić zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów dializowanych. W związku z tym nie zaleca się podawania produktu Doribax pacjentom poddawanych jakimkolwiek dializom (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku, bez umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (patrz wyżej *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek* oraz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku.

Sposób podawania

Preparat Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.6) przed podaniem infuzji dożylniej, trwającej jedną lub cztery godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne), prowadzące niekiedy do zgonu. Zanim rozpocznie się leczenie produktem Doribax należy zebrać dokładny wywiad dotyczący wcześniejszego występowania reakcji nadwrażliwości po podaniu innych leków z tej grupy lub antybiotyków beta-laktamowych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Doribax u pacjentów, u których w przeszłości takie reakcje występowały. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na Doribax, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować odpowiednie środki. Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) wymagają natychmiastowej terapii ratunkowej.

Podczas stosowania innych leków z grupy karbapenemów rzadko notowano występowanie napadów drgawkowych.

Po zastosowaniu preparatu Doribax, podobnie jak w przypadku prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit, wywołanego przez

Clostridium difficile, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Należy zatem wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub wkrótce po zakończeniu stosowania produktu Doribax (patrz punkt 4.8).

Stosowanie dorypenemu, podobnie jak innych antybiotyków, może prowadzić do pojawienia się i wyselekcjonowania szczepów o mniejszej wrażliwości. Pacjenta należy uważnie kontrolować podczas leczenia. Jeśli wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie kroki. Należy unikać długotrwałego stosowania produktu Doribax.

Podczas doświadczalnego podawania produktu Doribax w inhalacji, wystąpiło zapalenie płuc. Nie należy podawać produktu Doribax tą drogą.

Opis populacji pacjentów leczonych w badaniach klinicznych.

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (N=979), 60% pacjentów spełniających kliniczne kryteria badania otrzymujących Doribax, stanowili pacjenci z zapaleniem płuc związanym ze stosowaniem oddechu wspomaganego (VAP, ang. ventilator-associated pneumonia). Spośród tych pacjentów 50% miało późną postać VAP (zdefiniowaną jako zapalenie płuc występujące po pięciu dniach od rozpoczęcia mechanicznej wentylacji), 54% z nich uzyskało wynik >15 w skali APACHE (ang. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II, a 32% otrzymywało jednocześnie aminoglikozydy (76% dłużej niż 3 dni).

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (N=962), najczęstszym miejscem anatomicznym występowania zakażeń, u pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, poddanych leczeniu produktem Doribax, był wyrostek robaczkowy (62%). Wśród tych pacjentów 51% miało uogólnione zapalenie otrzewnej, zdiagnozowane na początku badania. Inne źródła zakażeń obejmowały: perforację okrężnicy (20%), powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (5%) i zakażenia w innych miejscach (14%). W skali APACHE II 11% pacjentów uzyskało wynik >10, 9,5% miało zakażenia pooperacyjne, u 27% pacjentów zdiagnozowano pojedyncze lub mnogie ropnie wewnątrzbrzuszne, natomiast u 4% na początku badania występowała jednocześnie bakteremia.

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (N=1179), 52% pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne, otrzymujących Doribax miało powikłane zakażenia dolnych dróg moczowych, natomiast u 48% występowało odmiedniczkowe zapalenie nerek, z czego 16% z powikłaniami. Ogółem, u 54% pacjentów, wystąpiły trwałe powikłania, u 9% zdiagnozowano występującą jednocześnie bakteremię, natomiast u 23% przed rozpoczęciem badania zdiagnozowano zakażenie wywołane przez oporny na działanie lewofloksacyny czynnik chorobotwórczy dróg moczowych.

U pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, oraz u pacjentów z ciężką agranulocytozą doświadczenie jest ograniczone ze względu na wykluczenie tej populacji z badań 3. fazy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dorypenem jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, że dorypenem będzie hamował czy indukował aktywność cytochromu CYP 450. Dlatego nie oczekuje się żadnych interakcji z innymi lekami metabolizowanymi tymi szlakami (patrz punkt 5.2).

Leki przeciwbakteryjne z grupy karbapenemów mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w surowicy krwi. Jeśli jednocześnie stosuje się kwas walproinowy i Doribax, należy monitorować stężenie kwasu walproinowego w surowicy krwi.

Probenecyd konkuruje z dorypenemem podczas wydzielania w kanalikach nerkowych i powoduje zmniejszenie klirensu nerkowego dorypenemu. W badaniu interakcji średnia wartość pola pod krzywą (AUC) zwiększyła się o 75% w trakcie jednoczesnego podawania probenecydu. Dlatego nie zaleca się

jednoczesnego podawania probenecydu i produktu Doribax. Nie można wykluczyć interakcji z innymi lekami usuwanymi w procesie wydzielenia w kanalikach nerkowych.

4.6 Cięża i laktacja

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dorypenemu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3), są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Doribax nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy dorypenem wydzielany jest do mleka kobiecego. Wyniki badania na szczurach wykazały, że dorypenem i jego metabolit przenikają do mleka. Decyzję dotyczącą kontynuacji (przerwania) karmienia piersią lub kontynuacji (przerwania) leczenia preparatem Doribax należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści wynikających dla matki z leczenia preparatem Doribax.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Doribax na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie przewiduje się, aby preparat Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

U 32% spośród 142 dorosłych pacjentów (1817 z nich otrzymywało Doribax), uczestniczących w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 oceniających bezpieczeństwo stosowania leku, występowały działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Doribax w dawce 500 mg co 8 godzin. U 0,1% pacjentów przerwano stosowanie produktu Doribax z powodu wystąpienia niepożądanego działania leku. Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania produktu Doribax stanowiły: nudności (0,1%), biegunka (0,1%), świąd (0,1%), zakażenia grzybicze sromu (0,1%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (0,2%) i wysypka (0,2%). Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi były ból głowy (10%), biegunka (9%) i nudności (8%).

Przedstawione niżej działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Doribax 500 mg przedstawiono poniżej według częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych produktu Doribax

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często: kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze sromu
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często: ból głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często: zapalenie żył
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często: nudności, biegunka Niezbyt często: zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>C. difficile</i> (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często: świąd, wysypka

Działania niepożądane produktu Doribax stwierdzone po dopuszczeniu do obrotu

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana częstość: neutropenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana częstość: anafilaksja (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie produktu Doribax i zastosować ogólne leczenie wspomagające do czasu wydalenia leku przez nerki. Doribax może być usunięty w wyniku hemodializy; jednak nie są dostępne żadne informacje na temat zastosowania hemodializy w celu leczenia przedawkowania leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Karbapenemy, kod ATC: J01DH04.

Sposób działania

Dorypenem jest syntetycznym antybiotykiem z rodziny karbapenemów.

Działanie dorypenemu polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Dorypenem inaktywuje wiele podstawowych białek wiążących penicyliny (PBPs, ang. penicillin-binding proteins), w wyniku czego dochodzi do zahamowania ich aktywności, a następnie śmierci komórki.

In vitro wykazano nieznaczne wzajemne działanie antagonistyczne dorypenemu i innych antybiotyków. Zaobserwowano działanie addycyjne lub słabe działanie synergiczne z amikacyną i lewofloksacyną na *Pseudomonas aeruginosa*, a także z daptomycyną, linezolidem, lewofloksacyną i wankomycyną na bakterie Gram-dodatnie.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, w przedklinicznych badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD) wykazano, że najlepsza korelacja skuteczności dorypenemu występuje z czasem, w którym stężenie leku w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące - MIC ($\%T > MIC$) mikroorganizmu wywołującego zakażenie. Wyniki badań 3 fazy i danych z farmakokinetyki populacyjnej posłużyły do symulacji Monte Carlo, które wykazały, że docelową wartość $\%T > MIC$, wynoszącą 35%, uzyskano u ponad 90% pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, powikłanymi zakażeniami dróg moczowych i jamy brzusznej, z czynnością nerek dowolnego stopnia.

Wydłużenie czasu infuzji leku Doribax do 4 godzin zwiększa wartość $\%T > MIC$ dla danej dawki i jest to podstawą opcjonalnego podawania infuzji 4-godzinnych u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym ze sztuczną wentylacją. U ciężko chorych pacjentów oraz u pacjentów z osłabioną odpornością 4-godzinny czas infuzji może być bardziej odpowiedni, ponieważ wykazano lub oczekuje się, że wartość MIC dorypenemu dla znanego lub prawdopodobnego patogenu (patogenów), ma wartość $>0,5$ mg/l, w celu osiągnięcia docelowo 50% $T > MIC$ u co najmniej 95% pacjentów (patrz punkt 4.2). Symulacje Monte Carlo dostarczyły danych przemawiających za słuszością stosowania 4-godzinnych infuzji co 8 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w przypadku patogenów, dla których wartość MIC dorypenemu ≤ 4 mg/l.

Mechanizmy powstawania oporności

Mechanizmy rozwoju oporności bakterii na dorypenem polegają na inaktywacji leku przez enzymy hydrolizujące karbapenemy, występowaniu zmutowanych lub nabytych białek wiążących penicyliny,

zmniejszeniu przepuszczalności zewnętrznej błony komórkowej oraz zwiększeniu aktywnego wypływu z komórki. Dorypenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym także penicyliny i cefalosporyny, wytwarzanych przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Gatunki odporne na inne karbapenemy wykazują zwykle równocześnie oporność na dorypenem. Gronkowce metycylinooporne należy zawsze uznawać jako odporne na dorypenem. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, w tym karbapenemów, dorypenem powodował wyselekcjonowanie szczepów bakterii niewrażliwych na jego działanie.

Punkty graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC), określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), są następujące:

Bez odniesienia do gatunku	S (wrażliwe) ≤ 1 mg/l i R (oporne) > 4 mg/l
Gronkowce	wnioskowane z punktów granicznych metycyliny
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> inne niż <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
Enterokoki	“ niewłaściwy cel”
<i>Haemophilus spp.</i>	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (niewystarczające dane)
Bakterie beztlenowe	S ≤ 1 mg/l i R > 1 mg/l

Wrażliwość drobnoustrojów

Rozkład profilu oporności nabytej danych gatunków drobnoustrojów może wykazywać zmienność w zależności od czasu i regionu geograficznego, zaleca się uwzględnienie lokalnych danych dotyczących oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, szczególnie jeśli skuteczność leku budzi wątpliwości w przypadku co najmniej niektórych rodzajów zakażeń, ze względu na dużą lokalną częstość występowania opornych drobnoustrojów.

Zgłaszano występowanie na terenie Unii Europejskiej lokalnych skupisk zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje odporne na karbapenemy. Informacje podane poniżej zawierają przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości mikroorganizmów na dorypenem.

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**^S

Staphylococcus aureus (tylko szczepy metycylinowrażliwe)*[^]

Staphylococcus spp. (tylko szczepy metycylinowrażliwe)[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

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 species
Serratia marcescens
Shigella species

Bakterie beztlenowe

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

Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta

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

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną

bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Enterococcus faecium
bakterie tlenowe Gram-ujemne
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* gatunki, przeciwko którym wykazano działanie leku w badaniach klinicznych

§ gatunki wykazujące naturalną średnią wrażliwość

+ gatunki o oporności nabytej >50% w jednym lub kilku krajach członkowskich

^ wszystkie gronkowce metycylinyoporne należy uznać jako odporne na dorypenem

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u zdrowych osób badanych po podaniu 500 mg w ciągu 1 godziny wynoszą odpowiednio około 23 $\mu\text{g/ml}$ i 36 $\text{mg}\cdot\text{h/ml}$. Średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u uczestniczących w badaniu zdrowych osób, po podaniu 500 mg i 1 g w ciągu 4 godzin wynoszą odpowiednio około 8 mg/ml i 17 mg/ml oraz 34 $\text{mg}\cdot\text{h/ml}$ i 68 $\text{mg}\cdot\text{h/ml}$. Nie wykazano kumulacji po wielokrotnych wlewach dożylnych dorypenemu ani w dawce 500 mg, ani 1 g podawanych co 8 godzin przez 7 do 10 dni pacjentom z prawidłową czynnością nerek.

Dystrybucja

Dorypenem wiązał się przeciętnie z białkami osocza w około 8,1%, niezależnie od stężenia leku w osoczu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16,8 l i zbliżona jest do objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej u ludzi. Dorypenem dobrze przenika do niektórych płynów ustrojowych i tkanek, takich jak tkanka macicy, płyn przestrzeni zaotrzewnowej, gruczoł krokowy, pęcherzyk żółciowy i mocz.

Metabolizm

Metabolizm dorypenemu do mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem następuje głównie z udziałem dehydropeptydazy-I. Dorypenem jest metabolizowany za

pośrednictwem cytochromu P450(CYP450) w niewielkim stopniu lub wcale. W badaniach *in vitro* wykazano, że dorypenem nie hamuje ani nie indukuje aktywności izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochromu P.

Eliminacja

Dorypenem eliminowany jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji dorypenemu u zdrowych młodych osób dorosłych wynosi około 1 godziny, a klirens osoczowy - około 15,9 l/godz. Średni klirens nerkowy wynosi 10,3 l/godz. Wartość ta w połączeniu z istotnym zmniejszeniem eliminacji dorypenemu obserwowanym w przypadku jednoczesnego podania probenecydu wskazuje na to, że dorypenem podlega przesączaniu kłębuszkowemu, wydzielaniu w kanalikach nerkowych oraz ponownemu wchłanianiu. Po podaniu produktu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg, odpowiednio 71% i 15% podanej dawki odzyskiwano w moczu w postaci niezmienionej i w postaci metabolitu z otwartym pierścieniem. Po podaniu zdrowym młodym dorosłym dawki jednorazowej 500 mg dorypenemu znakowanego izotopem promieniotwórczym, w kale stwierdzono mniej niż 1% całkowitej radioaktywności. Właściwości farmakokinetyczne dorypenemu po podaniu dożylnym przez 1 lub 4 godziny mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 500 mg do 1 g.

Niewydolność nerek

Po podaniu preparatu Doribax w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg zaobserwowano odpowiednio: 1,6-krotne, 2,8-krotne oraz 5,1-krotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) u osób z lekkimi (CrCl 51-79 ml/min), umiarkowanymi (CrCl 31-50 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl \leq 30 ml/min) w porównaniu z dopasowanymi pod względem wieku osobami zdrowymi, z prawidłową funkcją nerek (CrCl \geq 80 ml/min). Oczekuje się, że pole pod krzywą (AUC) mikrobiologicznie nieaktywnego metabolitu z otwartym pierścieniem będzie znacząco zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych osób. W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Pola pod krzywą (AUC) dorypenemu i mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem są znacząco wyższe u pacjentów wymagających hemodializy w porównaniu do zdrowych osób. W badaniu sześć poddawanych hemodializie osób z krańcową niewydolnością nerek otrzymało pojedynczą dawkę 500 mg dorypenemu we wlewie dożylnym. Podczas czterogodzinnej sesji hemodializy usunięto 231 mg dorypenemu (46% dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki dorypenemu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ dorypenem nie jest metabolizowany w wątrobie, nie oczekuje się, że zaburzenie czynności wątroby wpłynie na farmakokinetykę produktu Doribax.

Osoby w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet (w wieku 66-84 lata). Pole pod krzywą (AUC) dla dorypenemu zwiększyło się o 49% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi. Można to częściowo przypisać zależnym od wieku zmianom klirensu kreatyniny. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów podeszłym wieku, z wyjątkiem przypadków umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę dorypenemu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet. Pole pod krzywą (AUC) dla dorypenemu było o 15% większe u kobiet niż u mężczyzn. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku ze względu na płeć pacjenta.

Rasa

Wpływ rasy na farmakokinetykę dorypenemu badano metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Nie obserwowano istotnej różnicy w klirensie dorypenemu w grupach etnicznych, dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki zależnie od rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Jednakże, z powodu metodologii badań toksyczności powtarzalnych dawek i różnic w farmakokinetyce u zwierząt i ludzi, nie zapewniono w tych badaniach ciągłego narażenia zwierząt.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na reprodukcję w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Jednakże te badania mają małą istotność, ponieważ były przeprowadzane z zastosowaniem pojedynczej dawki dobowej, co skutkowało u zwierząt krótszym niż jedna dziesiąta czasem dobowego narażenia na działanie dorypenemu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie mieszać z innymi lekami oprócz podanych w punkcie 6.3.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Przechowywanie przygotowanego roztworu: po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna). Zawiesinę leku Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworze glukozy (dekstrozy) do wstrzykiwań (50 mg/ml), produkt Doribax przechowywany w kontrolowanej temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczenie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej, pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzina.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka typu I z przezroczystego szkła o pojemności 20 ml.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach tekturowych zawierających po 10 fiolek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 500 mg

1. Dodać do fiołki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 500 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

1. Dodać do fiołki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Odciągnąć 55 ml tego roztworu z worka infuzyjnego i usunąć. Aby podać 250 dorypenemu, należy podać całą pozostałą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD miesiąc RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, jak opisano w wersji z dnia 10 maja 2007 roku przedstawionej w Module 1.8.1. wnioskiem o dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem produktu leczniczego na rynek oraz przez cały okres obrotu produktem leczniczym.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania, wyszczególnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z wersją 3. planu zarządzania ryzykiem (RMP), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu oraz we wszelkich późniejszych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi planu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany RMP należy przesłać w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem należy ponadto dołączyć:

- jeśli uzyskano nową informację mogącą mieć wpływ na aktualną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka;
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu ważnych celów kontrolnych (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacja ryzyka);
- na żądanie EMEA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doribax 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji dorypenem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doribax 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
dorypenem
Podanie dożylnie

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem (w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

500 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/00

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Doribax 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
dorypenem

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Doribax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Doribax
3. Jak stosować lek Doribax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Doribax
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DORIBAX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Doribax jest antybiotykiem. Lek działa bakteriobójczo na wiele rodzajów bakterii (drobnoustrojów chorobotwórczych), które wywołują zakażenia w różnych częściach organizmu.

Doribax stosowany jest w leczeniu wymienionych niżej zakażeń:

- zapalenie płuc występujące w szpitalu lub podobnej placówce, w tym także zapalenie płuc u pacjentów podłączonych do respiratora;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym także zakażenia nerek oraz przypadki rozsiewu bakterii do krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DORIBAX

Kiedy nie stosować leku Doribax

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dorypenem.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na inne antybiotyki, takie jak penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy (stosowane do leczenia różnych zakażeń), gdyż może wystąpić uczulenie na lek Doribax.

Pacjent nie powinien stosować leku Doribax, jeśli dotyczy go którakolwiek z opisanych powyżej sytuacji. Jeśli pacjent nie jest pewny, powinien przed zastosowaniem leku Doribax zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Doribax

Jeśli u pacjenta występuje:

- choroba nerek; lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax;
- biegunka; jest istotne, aby poinformować lekarza o krwawej biegunce występującej przed, podczas lub po zakończeniu stosowania leku Doribax; może ona świadczyć o występowaniu powikłania, zwanego zapaleniem jelita grubego. **W przypadku wystąpienia biegunki nie należy stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych, bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.**

Podczas leczenia podobnymi antybiotykami stwierdzano rzadko występowanie napadów drgawkowych.

Antybiotyki, w tym Doribax, niszczą niektóre bakterie, jednakże może dojść do nasilonego wzrostu innych bakterii i grzybów. Jest to zjawisko zwane przerostem drobnoustrojów. Lekarz będzie kontrolować, czy taki przerost nie występuje u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie leczenie.

Leku Doribax nie należy wdychać, gdyż to może spowodować zapalenie płuc.

Leku Doribax nie należy podawać dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci i młodzieży.

Stosowanie leku Doribax z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz lekach ziołowych. Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu kwasu walproinowego (stosowanego w leczeniu padaczki, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, migren czy schizofrenii) lub probenecydu (stosowanego w leczeniu dny czy dużego stężenia kwasu moczowego we krwi), gdyż te leki mogą wpływać na działanie leku Doribax.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem leku Doribax pacjentka powinna powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli:

- jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży; lekarz zdecyduje, czy powinna ona stosować Doribax;
- karmi piersią lub planuje karmienie piersią; lek ten może w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki i działać na dziecko. Dlatego lekarz zdecyduje, czy można stosować Doribax podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Doribax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DORIBAX

Sposób podawania leku Doribax

- Lek Doribax będzie przygotowany przez lekarza lub pielęgniarkę i podawany do jednej z żył pacjenta w postaci powolnego wlewu dożylnego trwającego godzinę lub cztery godziny.

Dawkowanie leku Doribax

- O dawce i czasie trwania leczenia lekiem Doribax zdecyduje lekarz.

Dorośli (w tym osoby w wieku powyżej 65 lat)

- Zwykle dawka wynosi 500 mg, podawane co osiem godzin. Każdą dawkę podaje się przez godzinę lub cztery godziny.
- Kuracja trwa zwykle 5 do 14 dni.
- W razie chorób nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku Doribax do 250 mg podawaną przez godzinę lub cztery godziny, co osiem lub 12 godzin.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Doribax

Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Doribax, powinien niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Doribax

Jeśli pacjent obawia się, że została pominięta dawka leku Doribax, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jest istotne, aby pacjent otrzymywał lek Doribax przez okres, który lekarz uważa za stosowny.

W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku Doribax należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Doribax może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej, zdefiniowano wg następującej konwencji:

- bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów);
- często (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów);
- niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów);
- rzadko (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów);
- bardzo rzadko (występują rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów);
- nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często

- Bóle głowy

Często

- Wysypka, świąd lub pokrzywka
- Biegunka. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli krwawa biegunka wystąpi przed rozpoczęciem, w trakcie lub po zakończeniu stosowania leku Doribax
- Nudności
- Stan zapalny żyły w miejscu podania leku (kroplówki)
- Zakażenia grzybicze (pleśniawki) w obrębie ust lub pochwy
- Wzrost aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi

Niezbyt często

- Zapalenie jelit z biegunką (zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*)
- Nagły obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka, wysypka, trudności z przełykaniem lub oddychaniem. Mogą to być objawy silnej reakcji alergicznej (anafilaksji), która może zagrażać życiu. **W razie wystąpienia powyższych objawów należy o tym bezzwłocznie powiadomić lekarza, gdyż może zaistnieć potrzeba natychmiastowego leczenia.**

U niewielkiej liczby pacjentów obserwowano również następujące objawy niepożądane:

- Zmniejszenie liczby leukocytów, co może zwiększyć ryzyko zakażeń.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DORIBAX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Doribax po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Dwie pierwsze cyfry oznaczają miesiąc; cztery następne cyfry oznaczają rok. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek DORIBAX

- Substancją czynną leku jest dorypenem. Każda fiolka zawiera jednowodny dorypenem w ilości odpowiadającej 500 mg dorypenemu.

Jak wygląda lek Doribax i co zawiera opakowanie

Lek Doribax jest krystalicznym proszkiem barwy złamanej bieli do lekko żółtawej, w szklanej fiołce. Lek Doribax jest dostarczany w opakowaniach po 10 fiołek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

България

Johnson & Johnson D. O. O.
Тел.: +3592 97 69 405

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Tel.: +36 23 513-800

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 filial
Tel: + 372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG
Τηλ: +30 210 61 40 061

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

Tel: 0800 25 50 75/+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: 1800 709 122

Ísland

JANSSEN-CILAG, c/o Vistor Hf

Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

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

Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson&Johnson d.o.o.

Rep.Office Janssen-Cilag.

Tel: +4 021 2071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

JANSSEN-CILAG, a Johnson&Johnson company

Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: 0800 032 013

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed wykonaniem infuzji produkt Doribax należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 500 mg

1. Dodać do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.
2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Aby podać 500 mg dorypenemu, należy podać całą zawartość worka.

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu Doribax w dawce 250 mg dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

1. Dodać do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) i wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.

2. Obejrzeć, czy zawiesina nie zawiera ciał obcych. Uwaga: zawiesina nie służy do bezpośredniej infuzji.
3. Pobrać zawiesinę strzykawką z igłą i wprowadzić ją do worka infuzyjnego, zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml), po czym wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Odciągnąć 55 ml tego roztworu z worka infuzyjnego i usunąć. Aby podać 250 dorypenemu, należy podać całą pozostałą zawartość worka.

Roztwory do infuzji produktu Doribax mogą przyjmować zabarwienie od przejrzystych, bezbarwnych roztworów do roztworów przejrzystych o barwie lekko żółtej. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma wpływu na działanie produktu.

Przechowywanie przygotowanego roztworu

Po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (sól fizjologiczna). Zawiesinę leku Doribax można przechowywać w fiolce przez 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem jej w worku infuzyjnym.

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworze glukozy (dekstrozy) do wstrzykiwań (50 mg/ml), produkt Doribax przechowywany w kontrolowanej temperaturze pokojowej lub w lodówce należy zużyć w czasie przedstawionym w tabeli poniżej:

Czas, w którym należy zakończyć rozpuszczanie, rozcieńczenie i infuzję roztworu Doribax

Roztwór do infuzji	Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej	Roztwór przechowywany w lodówce (2°C-8°C)
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml)	12 godzin	72 godziny*
+ 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml)	4 godziny	24 godziny*

* Po wyjęciu z lodówki należy wykonać infuzję w czasie stabilności w temperaturze pokojowej, pod warunkiem, że całkowity czas przechowywania w lodówce, czas do osiągnięcia temperatury pokojowej i czas infuzji nie przekracza czasu stabilności w lodówce.

+ 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) nie należy stosować do infuzji trwających dłużej niż 1 godzina.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w czasie i roztworach przedstawionych w powyższej tabeli.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.