

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 250 mg δοριπενέμης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση (κόνις για έγχυση)
Λευκή έως ελαφρώς κίτρινη υπόλευκη κρυσταλλική κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Doribax ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Νοσοκομειακή πνευμονία (περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα)
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση και χορήγηση καθορίζεται ανά λοίμωξη και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

Λοίμωξη	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Νοσοκομειακή πνευμονία περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα	500 mg ή 1 g*	κάθε 8 ώρες	1 ή 4 ώρες**
Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη	500 mg	κάθε 8 ώρες	1 ώρα
Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας	500 mg	κάθε 8 ώρες	1 ώρα

* 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με αυξημένη νεφρική κάθαρση (ειδικά σε εκείνους με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) \geq 150 ml/min) και/ή σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε gram-αρνητικά παθογόνα που δεν προκαλούν ζύμωση (όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp.). Αυτό το δοσολογικό σχήμα βασίζεται σε δεδομένα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

** Βάσει κυρίως φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών θεωρήσεων, μια έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για λοίμωξη με λιγότερο ευαίσθητα μικρόβια (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό το δοσολογικό σχήμα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη σε ιδιαίτερος σοβαρές λοιμώξεις.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας με δοριπενέμη έχει εύρος από 5-14 ημέρες και θα πρέπει να κατευθύνεται από τη βαρύτητα, τη θέση της λοίμωξης, το παθογόνο που προκάλεσε τη λοίμωξη και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση

αναπνευστήρα είναι 10 έως 14 ημέρες και είναι συχνά στο άνω άκρο του εύρους για τους ασθενείς με λοίμωξη από gram-αρνητικά παθογόνα που δεν προκαλούν ζύμωση (όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp.) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η δοριπενέμη χορηγήθηκε μέχρι και 14 ημέρες σε κλινικές μελέτες και δεν καθορίστηκε η ασφάλεια για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ύστερα από την έναρξη θεραπείας με ενδοφλεβίως χορηγούμενη δοριπενέμη, είναι δυνατή η αλλαγή σε κατάλληλη από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία προκειμένου να ολοκληρωθεί η θεραπευτική αγωγή από τη στιγμή που έχει επιτευχθεί κλινική βελτίωση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία* στη συνέχεια και παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), η δόση της δοριπενέμης θα πρέπει να είναι 250 mg κάθε 8 ώρες (βλέπε παράγραφο 6.6). Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min), η δόση της δοριπενέμης θα πρέπει να είναι 250 mg κάθε 12 ώρες (βλέπε παράγραφο 6.6). Σε ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται με παρόμοιο τρόπο (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία: 500 mg κάθε 8 ώρες, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: 500 mg κάθε 12 ώρες).

Λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων και της αναμενόμενης αυξημένης έκθεσης στη δοριπενέμη και στο μεταβολίτη της (δοριπενέμη-M-1), το Doribax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δόση σε ασθενείς που υπόκεινται σε διύλιση

Οι συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση του Doribax για ασθενείς που υπόκεινται σε συνεχείς θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Διαδικασία CCRT	Ρυθμός πειραματικής διήθησης	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης ^{a,β}	Επίτευξη στόχου (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l
CVVHDF	> 5 ml/min	250 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l

CRRT: συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. CVVH: συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση. CVVHDF: συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση, MIC: ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση

^a Για ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε CRRT, απαιτείται χρόνος έγχυσης 4 ωρών, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές αυξήσεις της μη νεφρικής κάθαρσης των καρβαπενεμών σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

^β Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε CRRT μπορούν να λάβουν θεραπεία είτε με έγχυση διάρκειας 1 ώρας είτε με έγχυση διάρκειας 4 ωρών. Με βάση κυρίως τα θέματα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, η 4-ωρη έγχυση μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για τη μεγιστοποίηση του ποσοστού του χρόνου κατά τη διάρκεια του διαλείμματος στη θεραπεία κατά τον οποίο η συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (%T > MIC), (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για παθογόνα με MIC > 1 mg/l για τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω του δυναμικού συγκέντρωσης της δοριπενέμης και του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων και της αναμενόμενης αυξημένης έκθεσης στο μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση προκειμένου να γίνει προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που υπόκεινται σε άλλες μορφές διύλισης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Doribax σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και κατόπιν να αραιωθεί περαιτέρω (βλέπε παράγραφο 6.6) πριν από τη χορήγηση, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, μέσα σε χρονική περίοδο 1 ή 4 ωρών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα της ομάδας των καρβαπενεμών

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτικές αντιδράσεις, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις) σε οποιοδήποτε άλλη ομάδα της κατηγορίας των βήτα λακταμικών αντιβακτηριακών παραγόντων (π.χ. πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η επιλογή της δοριπενέμης για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου ασθενούς πρέπει να λαμβάνει υπόψη την καταλληλότητα της χρήσης ενός αντιβακτηριακού παράγοντα της κατηγορίας των καρβαπενεμών με βάση παράγοντες όπως η σοβαρότητα της λοίμωξης, η επίπτωση της αντοχής σε άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ο κίνδυνος της επιλογής για βακτήρια που έχουν εμφανίσει αντοχή στις καρβαπενέμες.

Απαιτείται προσοχή στην επιλογή και τη δόση του αντιμικροβιακού παράγοντα όταν χορηγείται θεραπεία σε ασθενείς με όψιμη πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (>5 ημέρες νοσηλείας) και σε άλλες περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας όπου υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση για παθογόνα με μειωμένη ευαισθησία, όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση μιας αμινογλυκοσίδης μπορεί να ενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* στις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.1).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) σε ασθενείς που ελάμβαναν βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά. Πριν την έναρξη της θεραπείας με το Doribax, πρέπει να ληφθεί με προσοχή προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς σχετικά με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε οποιαδήποτε άλλη δραστική ουσία αυτής της ομάδας ή σε βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά. Το Doribax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό. Εάν συμβεί αντίδραση υπερευαισθησίας στη δοριπενέμη, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Οξείες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) απαιτούν άμεση επείγουσα θεραπεία.

Σπασμοί

Έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαπενέμες, συμπεριλαμβανομένης της δοριπενέμης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι σπασμοί σε κλινικές δοκιμές με δοριπενέμη εμφανίστηκαν πιο συχνά στα άτομα με προϋπάρχουσες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (π.χ.

αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ιστορικό σπασμών), μειωμένη νεφρική λειτουργία και σε δόσεις μεγαλύτερες των 500 mg.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που οφείλεται στο *Clostridium difficile* έχει αναφερθεί με το Doribax και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς με διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά από τη χορήγηση του Doribax (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων βακτηρίων

Η χορήγηση δοριπενέμης, όπως και άλλων αντιβιοτικών, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση και επιλογή στελεχών με μειωμένη ευαισθησία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν παρουσιασθεί επιλοϊμωξη, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα. Η παρατεταμένη χρήση του Doribax πρέπει να αποφεύγεται.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση με βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χρήση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος/βαλπροϊκού νατρίου δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πνευμονίτιδα με χρήση μέσω εισπνοής

Όταν το Doribax χορηγήθηκε για ερευνητικούς σκοπούς μέσω εισπνοής, παρουσιάστηκε πνευμονίτιδα. Επομένως, η δοριπενέμη δεν πρέπει να χορηγείται μέσω αυτής της οδού.

Συνεχής θεραπεία για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας

Η έκθεση στο μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αυξηθεί σε επίπεδα για τα οποία δεν διατίθενται αυτή τη στιγμή δεδομένα ασφαλείας *in vivo*. Ο μεταβολίτης στερείται στοχευμένης φαρμακολογικής δραστηριότητας αλλά είναι άγνωστες άλλες φαρμακολογικές επιδράσεις. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση για την ασφάλεια. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιγραφή του πληθυσμού των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές μελέτες

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία (N=979), το 60% των κλινικά αξιολογήσιμων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Doribax έπασχε από πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (VAP). Από αυτούς, το 50% είχαν όψιμης έναρξης VAP (η οποία ορίζεται ως VAP που εμφανίζεται πέντε ημέρες μετά την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής), το 54% είχε βαθμολογία APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II >15 και το 32% έλαβε συγχωρηγούμενες αμινογλυκοσίδες (το 76% για περισσότερο από 3 ημέρες).

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (N=962) η πιο συχνή ανατομική περιοχή που εμφανίζει λοίμωξη σε μικροβιολογικά αξιολογήσιμους ασθενείς, υπό θεραπεία με Doribax, ήταν η σκωληκοειδής απόφυση (62%). Από αυτούς, το 51% εμφάνιζε κατά την έναρξη της θεραπείας γενικευμένη περιτονίτιδα. Άλλες πηγές λοίμωξης προέρχονταν από διάτρηση του παχέος εντέρου (20%), επιπλεγμένη χολοκυστίτιδα (5%) και λοιμώξεις σε άλλα σημεία (14%). Το έντεκα τοις εκατό είχε βαθμολογία APACHE II >10, το 9,5% είχε μετεγχειρητικές λοιμώξεις, το 27% είχε ένα ή πολλαπλά ενδοκοιλιακά αποστήματα και το 4% είχε ταυτόχρονα βακτηριαιμία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (N=1.179), το 52% των μικροβιολογικά αξιολογήσιμων ασθενών, που βρίσκονταν υπό θεραπεία με Doribax, είχε επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και το 48% είχε πυελονεφρίτιδα, εκ των οποίων το 16% επιπλεγμένη. Συνολικά, το 54% των ασθενών είχε κάποια εμμένουσα επιπλοκή, το 9% είχε συνυπάρχουσα βακτηριαιμία και το 23% εμφάνιζε λοίμωξη από κάποιο ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη παθογόνο στέλεχος του ουροποιητικού κατά την έναρξη της θεραπείας.

Η εμπειρία σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, και σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία είναι περιορισμένη καθώς ο πληθυσμός αυτός είχε αποκλεισθεί από τις δοκιμές φάσης III.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δοριπενέμη μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό έως καθόλου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Βάσει *in vitro* μελετών δεν αναμένεται ότι η δοριπενέμη θα αναστέλλει ή θα επάγει τη δράση του CYP450. Επομένως, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έχει δειχθεί ότι η συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στον ορό κάτω από το θεραπευτικό εύρος. Τα μειωμένα επίπεδα βαλπροϊκού οξέος μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων, οι συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος στον ορό μειώνονταν σημαντικά (η AUC ήταν μειωμένη κατά 63%) μετά από συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος. Η αλληλεπίδραση εκδηλώθηκε γρήγορα. Δεδομένου ότι στους ασθενείς χορηγήθηκαν μόνο τέσσερις δόσεις δοριπενέμης, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια περαιτέρω μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος με ταυτόχρονη χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος έχουν επίσης αναφερθεί όταν συγχορηγείται με άλλους παράγοντες καρβαπενεμών, επιτυγχάνοντας μια μείωση της τάξης του 60 -100% των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος σε περίπου δύο ημέρες. Συνεπώς, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών αντιβακτηριακών ή συμπληρωματικών αντισπασμωδικών θεραπειών.

Η προβενεσίδη ανταγωνίζεται με τη δοριπενέμη ως προς τη νεφρική σωληναριακή έκκριση και μειώνει τη νεφρική κάθαρση της δοριπενέμης. Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων, η μέση AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 75% μετά από συγχορήγηση με προβενεσίδη. Επομένως, η συγχορήγηση της προβενεσίδης με Doribax δε συνιστάται. Η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στη δοριπενέμη. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Doribax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δοριπενέμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους έχει δείξει ότι η δοριπενέμη και οι μεταβολίτες της περνούν στο γάλα. Είναι απαραίτητο να αποφασίζεται εάν θα πρέπει να συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή να συνεχίζεται/διακόπτεται η θεραπεία με το Doribax, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας με το Doribax για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της θεραπείας με δοριπενέμη στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Η ενδοφλέβια ένεση της δοριπενέμης δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γενική γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων που έλαβαν θεραπεία ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη και την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων σε δόσεις έως και 1 g/kg/ημέρα (με βάση την AUC, τουλάχιστον ίση με την έκθεση σε ανθρώπους στη δόση των 500 mg χορηγούμενων κάθε 8 ώρες).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Doribax στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Βάσει των αναφερομένων ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν αναμένεται το Doribax να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Σε 3.142 ενήλικες ασθενείς (1.817 εκ των οποίων έλαβαν Doribax) που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III, οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της χορήγησης του Doribax 500 mg κάθε 8 ώρες, εμφανίστηκαν σε μια συχνότητα 32%. Το Doribax διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0,1% των ασθενών συνολικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του Doribax ήταν ναυτία (0,1%), διάρροια (0,1%), κνησμός (0,1%), μυκητιασική λοίμωξη του αιδοίου (0,1%), αύξηση ηπατικών ενζύμων (0,2%) και εξάνθημα (0,2%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία (10%), διάρροια (9%) και ναυτία (8%).

Το προφίλ ασφάλειας σε περίπου 500 ασθενείς που έλαβαν Doribax 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών σε κλινικές δοκιμές φάσης I, II και III, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας για ασθενείς που έλαβαν 500 mg κάθε 8 ώρες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με το Doribax και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του καταγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με το Doribax και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: καντιντίαση του στόματος, μυκητιασική λοίμωξη του αιδοίου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: θρομβοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4) Μη γνωστές: αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: κεφαλαλγία Όχι συχνές: σπασμοί (βλέπε παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: φλεβίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: ναυτία, διάρροια Όχι συχνές: κολίτιδα λόγω <i>C. difficile</i> (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές: αύξηση ηπατικών ενζύμων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: κνησμός, εξάνθημα Μη γνωστές: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα στα οποία έγινε έγχυση 2 g δοριπενέμης επί 1 ώρα κάθε 8 ώρες επί 10 έως 14 ημέρες, η επίπτωση του εξανθήματος ήταν πολύ συχνή (5 από 8 άτομα). Το εξάνθημα υποχώρησε μέσα σε 10 ημέρες από τη διακοπή της χορήγησης της δοριπενέμης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Doribax πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται γενική υποστηρικτική θεραπεία μέχρι την απομάκρυνση του φαρμάκου μέσω των νεφρών. Το Doribax μπορεί να απομακρυνθεί με συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες από τη χρήση οποιονδήποτε από αυτές τις θεραπείες στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστημακή χρήση, καρβαπενέμες, κωδικός ATC: J01DH04.

Μηχανισμός δράσης

Η δοριπενέμη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των καρβαπενεμών.

Η βακτηριοκτόνος δράση της δοριπενέμης οφείλεται στην αναστολή της βιοσύνθεσης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η δοριπενέμη απενεργοποιεί πολλαπλές βασικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν πενικιλίνη (πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες - PBP) έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος με επακόλουθο το θάνατο του κυττάρου.

In vitro η δοριπενέμη έδειξε να έχει μικρή ικανότητα να ανταγωνιστεί η ίδια ή να την ανταγωνιστούν άλλοι αντιβακτηριακοί παράγοντες. Έχει παρατηρηθεί μια αθροιστική δράση ή ασθενής συνέργεια με την αμικασίνη και τη λεβοφλοξασίνη αναφορικά με την *Pseudomonas aeruginosa* και για τα gram θετικά βακτήρια με τις ουσίες δαπτομυκίνη, λινεζολίδη, λεβοφλοξασίνη και βανκομυκίνη.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρόμοια με άλλους βήτα λακταμικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, ο χρόνος στον οποίο η συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα υπερβaine την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (%T>MIC) για τον λοιμωγόνο οργανισμό έχει δείχθει ότι συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα σε προκλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής φαρμακοδυναμικής (PK/PD). Προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από δοκιμές ευαισθησίας παθογόνων μικροοργανισμών από ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές φάσης III και φαρμακοκινητικά δεδομένα πληθυσμών υποδεικνύουν ότι ο στόχος %T>MIC της τάξης του 35% επιτεύχθηκε σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού και επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, για όλους τους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας.

Η παράταση του χρόνου έγχυσης της δοριπενέμης σε 4 ώρες μεγιστοποιεί τον %T>MIC για μία συγκεκριμένη δόση και αποτελεί τη βάση της επιλογής για τη χορήγηση έγχυσης διάρκειας 4 ωρών σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα. Σε σοβαρά άρρωστους ασθενείς ή σε αυτούς με μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση, μια έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να είναι πιο κατάλληλη όταν η MIC της δοριπενέμης για το(τα) γνωστό(ά) ή ύποπτο(α) παθογόνο(α) έχει αποδειχθεί ότι είναι ή αναμένεται να είναι > 0,5 mg/l, με σκοπό να φτάσει το στόχο παρουσίας 50% T>MIC σε τουλάχιστον 95% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo υποστηρίζουν τη χρήση 500 mg δοριπενέμης με διάρκεια έγχυσης 4 ωρών κάθε 8 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία για τα ευαίσθητα παθογόνα με MIC ≤4 mg/l για τη δοριπενέμη.

Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής

Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που επιδρούν στη δοριπενέμη περιλαμβάνουν απενεργοποίηση της δραστικής ουσίας από ένζυμα που υδρολύουν καρβαπενέμες, μεταλλαγμένες ή επίκτητες πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες - PBP, μειωμένη διαπερατότητα εξωτερικής μεμβράνης και ενεργή εκροή. Η δοριπενέμη είναι σταθερή στην υδρόλυση από τις περισσότερες βήτα λακταμάσες,

περιλαμβανομένων των πενικιλινασών και κεφαλοσποριναςών που παράγονται από gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια, με εξαίρεση τις σχετικά σπάνιες βήτα λακταμάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες. Είδη ανθεκτικά σε άλλες καρβαπενέμες γενικά εκφράζουν συναντοχή στη δοριπενέμη. Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη θα πρέπει πάντα να θεωρούνται ως ανθεκτικοί στη δοριπενέμη. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των καρβαπενεμών, η δοριπενέμη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την επιλογή ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC), όπως καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)» είναι ως ακολούθως:

Μη σχετιζόμενα με τα είδη Σταφυλόκοκκοι	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$ προκύπτουν από το όριο της μεθικιλίνης
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>pseudomonas</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>streptococcus</i> εκτός του <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$ “μη κατάλληλος στόχος”
Εντερόκοκκοι	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
Είδη <i>haemophilus</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	AA (ανεπαρκείς αποδείξεις)
Αναερόβια	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$

Ευαισθησία

Η επικρατούσα επίκτητη αντοχή μπορεί να ποικίλει από γεωγραφικής άποψης και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντοχή είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Είναι επομένως απαραίτητη η συμβουλή του ειδικού, όταν η τοπική επικρατούσα αντοχή είναι τέτοια όπου η χρήση κάποιου παράγοντα, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοίμωξης, είναι αμφισβητήσιμη.

Έχουν αναφερθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση τοπικές ομάδες λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ανθεκτικούς σε καρβαπενέμες. Οι πληροφορίες που παρατίθενται παρακάτω παρέχουν μόνο έναν κατά προσέγγιση οδηγό σχετικά με την πιθανότητα να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη δοριπενέμη ή όχι.

Συνήθη ευαίσθητα είδη:

Gram θετικά αερόβια

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)*[^]

Είδη *staphylococcus* (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Είδη *streptococcus*

Gram αρνητικά αερόβια

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
Είδη salmonella
Serratia marcescens
Είδη shigella

Αναερόβια

*Bacteroides fragilis**
*Bacteroides caccae**
Bacteriodes ovatus
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides thetaiotaomicron**
*Bacteroides vulgatus**
Bilophila wadsworthia
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Είδη porphyromonas
Είδη prevotella
Sutterella wadsworthensis

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα:

*Acinetobacter baumannii**
Είδη acinetobacter
Burkholderia cepacia^{§+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Εγγενείς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:

Gram θετικά αερόβια

Enterococcus faecium

Gram αρνητικά αερόβια

Stenotrophomonas maltophilia

Είδη legionella

* είδη για τα οποία η δραστηριότητα εναντίον τους έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες

§ είδη που παρουσιάζουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

+ είδη με ποσοστό επίκτητης αντοχής > 50% σε ένα ή περισσότερα Κράτη Μέλη

^ όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι πρέπει να θεωρούνται ως ανθεκτικοί στη δοριπενέμη

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές

Πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση αναπνευστήρα

Μία μελέτη σε 233 ασθενείς με όψιμη πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση αναπνευστήρα απέτυχε να καταδείξει τη μη κατωτερότητα ενός ερευνητικού 7ήμερου σχήματος της δοριπενέμης (1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών) σε σύγκριση με 10ήμερο σχήμα ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας). Επιπλέον, στους ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν συγκεκριμένες συμπληρωματικές θεραπείες. Η μελέτη διεκόπη νωρίς με βάση τη σύσταση μίας ανεξάρτητης επιτροπής για την παρακολούθηση των δεδομένων. Το ποσοστό κλινικής ίασης στο τέλος της επίσκεψης θεραπείας την ημέρα 10 ήταν αριθμητικά χαμηλότερο για τα άτομα στο σκέλος της δοριπενέμης σύμφωνα με την πρωτεύουσα ανάλυση microbiological intent-to-treat (MITT) (45,6% έναντι 56,8%, 95% CI: -26,3%, 3,8%) και την συμπρωτεύουσα ανάλυση microbiologically evaluable (ME) (49,1% [28/57] έναντι 66,1% [39/59]), 95% CI -34,7%, 0,8%). Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στις 28 ημέρες ήταν αριθμητικά υψηλότερο για τα άτομα που

έλαβαν θεραπεία με δοριπενέμη σύμφωνα με την ανάλυση MITT (21,5% έναντι 14,8%, 95% CI: -5,0%, 18,5%). Η διαφορά στο ποσοστό κλινικής ίασης μεταξύ δοριπενέμης και ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με βαθμολογία APACHE > 15 (16/45 [36%] έναντι 23/46 [50%]) και σε ασθενείς με λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] έναντι 6/10 [60%]).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μέσες C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ της δοριπενέμης σε υγιή άτομα σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά από χορήγηση 500 mg σε διάρκεια 1 ώρας είναι περίπου 23 $\mu\text{g/ml}$ και 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντιστοίχως. Οι μέσες C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ της δοριπενέμης σε υγιή άτομα σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά από χορήγηση 500 mg και 1 g κατά τη διάρκεια 4 ωρών είναι περίπου 8 $\mu\text{g/ml}$ και 17 $\mu\text{g/ml}$, και 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ και 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντιστοίχως. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της δοριπενέμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε με 500 mg είτε με 1 g χορηγούμενα κάθε 8 ώρες για 7 έως 10 ημέρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης της δοριπενέμης μετά από 4-ωρη έγχυση σε ενήλικες με κυστική ίνωση είναι συνεπής με τη φαρμακοκινητική της σε ενήλικες χωρίς κυστική ίνωση. Δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοριπενέμης σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Κατανομή

Η μέση δέσμευση της δοριπενέμης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 8,1% και είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 16,8 l, παρόμοια με τον όγκο των εξωκυτταρικών υγρών στον άνθρωπο. Η δοριπενέμη διεισδύει επαρκώς σε αρκετά υγρά σώματος και ιστούς, όπως τον ιστό της μήτρας, το οπισθοπεριτοναϊκό υγρό, τον προστατικό ιστό, τον ιστό της χοληδόχου κύστης και τα ούρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της δοριπενέμης σε μικροβιολογικά ανενεργό μεταβολίτη με ανοικτό δακτύλιο λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω του ενζύμου δευδροπεπτιδάση-I. Η δοριπενέμη μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό έως καθόλου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η δοριπενέμη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τη δράση των ισομορφών 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του CYP.

Αποβολή

Η δοριπενέμη αποβάλλεται αναλλοίωτη κυρίως από τα νεφρά. Η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της δοριπενέμης από το πλάσμα σε νέους υγιείς ενήλικες είναι περίπου 1 ώρα και η κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 15,9 l/ώρα. Η μέση νεφρική κάθαρση είναι 10,3 l/ώρα. Το μέγεθος αυτής της τιμής, σε συνδυασμό με τη σημαντική μείωση της αποβολής της δοριπενέμης που παρατηρείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με προβενεσίδη, υποδεικνύει ότι η δοριπενέμη υπόκειται σε σπειραματική διήθηση, σωληναριακή έκκριση και επαναρρόφηση. Σε νέους υγιείς ενήλικες όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 500 mg Doribax, το 71% και 15% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη δραστική ουσία και ως μεταβολίτης ανοικτού δακτυλίου, αντιστοίχως. Μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 500 mg σε νέους υγιείς ενήλικες ραδιοσημασμένης δοριπενέμης, ποσοστό μικρότερο του 1% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης είναι γραμμική για εύρος δόσης από 500 mg έως 2 g, όταν αυτή χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε 1 ώρα, και 500 mg έως 1 g, όταν αυτή χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε 4 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση 500 mg του Doribax, η AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές, 2,8 φορές και 5,1 φορές σε άτομα με ήπια (CrCl 51-79 ml/min), μέτρια (CrCl 31-50 ml/min), και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl \leq 30 ml/min), αντιστοίχως, σε σύγκριση με αυτή αντιστοίχων ηλικιών υγιών ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 80 ml/min). Η AUC του μικροβιολογικά ανενεργού με ανοικτό δακτύλιο μεταβολίτη (δοριπενέμη-M-1) αναμένεται να είναι αρκετά αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με τα υγιή άτομα.

Προσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η προσαρμογή της δόσης του Doribax είναι απαραίτητη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε μία μελέτη όπου 12 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου έλαβαν μία μεμονωμένη δόση 500 mg δοριπενέμης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, η συστηματική έκθεση στη δοριπενέμη και τη δοριπενέμη-M-1 αυξήθηκαν σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ποσοστό της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια 12ωρης συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιήθησης (CVVH) ήταν περίπου 28% και 10% της δόσης, αντίστοιχα, και κατά τη διάρκεια 12ωρης φλεβο-φλεβικής αιμοδιαδιήθησης (CVVHDF) ήταν περίπου 21% και 8% της δόσης, αντίστοιχα. Οι δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας διατυπώθηκαν ώστε να επιτευχθούν συστηματικές εκθέσεις της δοριπενέμης παρόμοιες με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία τα οποία λαμβάνουν 500 mg δοριπενέμης ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας, για να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις της δοριπενέμης πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του 1 mg/l για τουλάχιστον το 35% του διαστήματος χορήγησης, και για να διατηρηθούν οι εκθέσεις της δοριπενέμης και του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 χαμηλότερα από αυτές που παρατηρούνται με έγχυση διάρκειας 1 ώρας 1 g δοριπενέμης κάθε 8 ώρες σε υγιή άτομα. Αυτές οι δοσολογικές συστάσεις προέκυψαν από δεδομένα μοντέλων σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, και λαμβάνουν υπόψη τις πιθανές αυξήσεις στη μη νεφρική κάθαρση των καρβαπενεμών σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Η δοριπενέμη-M-1 είχε αργή κάθαρση στην ομάδα των ασθενών και η ημιπερίοδος ζωής (και η AUC) δεν έχει καθοριστεί επαρκώς. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ότι η έκθεση που επιτυγχάνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα είναι υψηλότερη από ότι έχει εκτιμηθεί και κατά συνέπεια υψηλότερη από τις εκθέσεις του μεταβολίτη που παρατηρούνται με έγχυση διάρκειας 1 ώρας 1 g δοριπενέμης κάθε 8 ώρες σε υγιή άτομα. Οι συνέπειες *in vivo* των αυξημένων εκθέσεων στο μεταβολίτη είναι άγνωστες, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακολογική δραστηριότητα, εκτός της αντιμικροβιακής δραστηριότητας. (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η δόση της δοριπενέμης αυξηθεί πέραν της συνιστώμενης δόσης για τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η συστηματική έκθεση του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 αυξάνεται ακόμα περισσότερο. Οι κλινικές συνέπειες μίας τέτοιας αύξησης στην έκθεση είναι άγνωστες.

Οι συστηματικές εκθέσεις της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία μελέτη όπου έξι άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου έλαβαν μία εφάπαξ δόση 500 mg δοριπενέμης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, η ποσότητα της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια της 4ωρης αιμοδιύλισης ήταν περίπου 46% και 6% της δόσης, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να γίνουν συστάσεις ως προς την προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδιάμεση αιμοδιύλιση ή σε άλλες μεθόδους διύλισης εκτός από τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Λόγω του ότι η δοριπενέμη δεν φαίνεται να υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό, η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης δεν αναμένεται να επηρεάζεται από την ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης αξιολογήθηκε σε ηλικιωμένους υγιείς άνδρες και γυναίκες (ηλικίας 66-84 ετών). Η AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 49% σε ηλικιωμένους ενήλικες σε σχέση με νέους ενήλικες. Οι μεταβολές αυτές οφείλονταν κυρίως σε αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας που αποδίδονται στην ηλικία. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από περιπτώσεις με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Η επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες και γυναίκες. Η AUC της δοριπενέμης ήταν κατά 13% μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Δεν συνιστάται να γίνεται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Η επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης εξετάστηκε μέσω μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση κάθαρση της δοριπενέμης ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες φυλών και επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αναλόγως της φυλής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Ωστόσο, λόγω του σχεδιασμού των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και των διαφορών στη φαρμακοκινητική σε ζώα και σε ανθρώπους, δεν διασφαλίστηκε η συνεχής έκθεση των ζώων στις μελέτες αυτές.

Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές έχουν περιορισμένη σημασία καθώς οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με εφάπαξ ημερήσια δόση που είχε ως αποτέλεσμα λιγότερο από το ένα δέκατο διάρκεια της ημερήσιας έκθεσης των ζώων στη δοριπενέμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.3.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Συνθήκες φύλαξης ανασυσταμένου διαλύματος: Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το εναιώρημα Doribax που υπάρχει στο φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και 1 ώρα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, πριν από τη μεταφορά του και την διάλυση του στο σάκο έγχυσης.

Μετά την διάλυση στο σάκο έγχυσης, τα διαλύματα Doribax που φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο πρέπει να εγχυθούν σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του ακόλουθου πίνακα:

Χρόνος μέχρι τον οποίο πρέπει να ολοκληρωθεί η ανασύσταση, διάλυση και έγχυση του διαλύματος Doribax προς έγχυση

Διάλυμα προς έγχυση	Διάλυμα που φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου	Διάλυμα που φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	12 ώρες	72 ώρες*
[†] Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	4 ώρες	24 ώρες*

- * Εφόσον βγει από το ψυγείο, η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός του χρόνου σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου, με την προϋπόθεση ότι ο συνολικός χρόνος ψύξης, ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η θερμοκρασία δωματίου και ο χρόνος έγχυσης δεν υπερβαίνουν τον χρόνο σταθερότητας ψύξης.
- + Το ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη της 1 ώρας.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για τους χρόνους και τα διαλύματα που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών στους 2°C-8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος και των διαλυμάτων προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 20 ml.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 10 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την έγχυση.

Προετοιμασία της δόσης των 250 mg του διαλύματος για έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 250 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 250 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 50 ml ή 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμείξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Εγχύστε όλη την παραπάνω ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 250 mg.

Τα διαλύματα Doribax προς έγχυση κυμαίνονται από διαυγή, άχρωμα διαλύματα έως διαυγή και ελαφρά κίτρινα διαλύματα. Διαφοροποιήσεις στο χρώμα μέσα στο εύρος αυτό δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 500 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 500 mg δοριπενέμης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση (κόνις για έγχυση)
Λευκή έως ελαφρώς κίτρινη υπόλευκη κρυσταλλική κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Doribax ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Νοσοκομειακή πνευμονία (περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα)
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση και χορήγηση καθορίζεται ανά λοίμωξη και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

Λοίμωξη	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Νοσοκομειακή πνευμονία περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα	500 mg ή 1 g*	κάθε 8 ώρες	1 ή 4 ώρες**
Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη	500 mg	κάθε 8 ώρες	1 ώρα
Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας	500 mg	κάθε 8 ώρες	1 ώρα

* 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με αυξημένη νεφρική κάθαρση (ειδικά σε εκείνους με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) \geq 150 ml/min) και/ή σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε gram-αρνητικά παθογόνα που δεν προκαλούν ζύμωση (όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp.). Αυτό το δοσολογικό σχήμα βασίζεται σε δεδομένα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

** Βάσει κυρίως φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών θεωρήσεων, μια έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για λοίμωξη με λιγότερο ευαίσθητα μικρόβια (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό το δοσολογικό σχήμα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη σε ιδιαίτερος σοβαρές λοιμώξεις.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας με δοριπενέμη έχει εύρος από 5-14 ημέρες και θα πρέπει να κατευθύνεται από τη βαρύτητα, τη θέση της λοίμωξης, το παθογόνο που προκάλεσε τη λοίμωξη και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση

αναπνευστήρα είναι 10 έως 14 ημέρες και είναι συχνά στο άνω άκρο του εύρους για τους ασθενείς με λοίμωξη από gram-αρνητικά παθογόνα που δεν προκαλούν ζύμωση (όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp.) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η δοριπενέμη χορηγήθηκε μέχρι και 14 ημέρες σε κλινικές μελέτες και δεν καθορίστηκε η ασφάλεια για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ύστερα από την έναρξη θεραπείας με ενδοφλεβίως χορηγούμενη δοριπενέμη, είναι δυνατή η αλλαγή σε κατάλληλη από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία προκειμένου να ολοκληρωθεί η θεραπευτική αγωγή από τη στιγμή που έχει επιτευχθεί κλινική βελτίωση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία* στη συνέχεια και παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), η δόση της δοριπενέμης θα πρέπει να είναι 250 mg κάθε 8 ώρες (βλέπε παράγραφο 6.6). Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min), η δόση της δοριπενέμης θα πρέπει να είναι 250 mg κάθε 12 ώρες (βλέπε παράγραφο 6.6). Σε ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται με παρόμοιο τρόπο (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία: 500 mg κάθε 8 ώρες, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: 500 mg κάθε 12 ώρες).

Λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων και της αναμενόμενης αυξημένης έκθεσης στη δοριπενέμη και στο μεταβολίτη της (δοριπενέμη-M-1), το Doribax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δόση σε ασθενείς που υπόκεινται σε διύλιση

Οι συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση του Doribax για ασθενείς που υπόκεινται σε συνεχείς θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Διαδικασία CCRT	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης ^{a,β}	Επίτευξη στόχου (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l
CVVHDF	> 5 ml/min	250 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	κάθε 12 ώρες	4 ώρες	≤ 1 mg/l

CRRT: συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. CVVH: συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση. CVVHDF: συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση, MIC: ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση

^a Για ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε CRRT, απαιτείται χρόνος έγχυσης 4 ωρών, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές αυξήσεις της μη νεφρικής κάθαρσης των καρβαπενεμών σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

^β Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε CRRT μπορούν να λάβουν θεραπεία είτε με έγχυση διάρκειας 1 ώρας είτε με έγχυση διάρκειας 4 ωρών. Με βάση κυρίως τα θέματα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, η 4-ωρη έγχυση μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για τη μεγιστοποίηση του ποσοστού του χρόνου κατά τη διάρκεια του διαλείμματος στη θεραπεία κατά τον οποίο η συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (%T > MIC), (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για παθογόνα με MIC > 1 mg/l για τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω του δυναμικού συγκέντρωσης της δοριπενέμης και του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων και της αναμενόμενης αυξημένης έκθεσης στο μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση προκειμένου να γίνει προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που υπόκεινται σε άλλες μορφές διύλισης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Doribax σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και κατόπιν να αραιωθεί περαιτέρω (βλέπε παράγραφο 6.6) πριν από τη χορήγηση, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, μέσα σε χρονική περίοδο 1 ή 4 ωρών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα της ομάδας των καρβαπενεμών

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτικές αντιδράσεις, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις) σε οποιοδήποτε άλλη ομάδα της κατηγορίας των βήτα λακταμικών αντιβακτηριακών παραγόντων (π.χ. πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η επιλογή της δοριπενέμης για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου ασθενούς πρέπει να λαμβάνει υπόψη την καταλληλότητα της χρήσης ενός αντιβακτηριακού παράγοντα της κατηγορίας των καρβαπενεμών με βάση παράγοντες όπως η σοβαρότητα της λοίμωξης, η επίπτωση της αντοχής σε άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ο κίνδυνος της επιλογής για βακτήρια που έχουν εμφανίσει αντοχή στις καρβαπενέμες.

Απαιτείται προσοχή στην επιλογή και τη δόση του αντιμικροβιακού παράγοντα όταν χορηγείται θεραπεία σε ασθενείς με όξινη πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (>5 ημέρες νοσηλείας) και σε άλλες περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας όπου υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση για παθογόνα με μειωμένη ευαισθησία, όπως *Pseudomonas* spp. και *Acinetobacter* spp. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση μίας αμινογλυκοσίδης μπορεί να ενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* στις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.1).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) σε ασθενείς που ελάμβαναν βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά. Πριν την έναρξη της θεραπείας με το Doribax, πρέπει να ληφθεί με προσοχή προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς σχετικά με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε οποιαδήποτε άλλη δραστική ουσία αυτής της ομάδας ή σε βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά. Το Doribax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό. Εάν συμβεί αντίδραση υπερευαισθησίας στη δοριπενέμη, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Οξείες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) απαιτούν άμεση επείγουσα θεραπεία.

Σπασμοί

Έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαπενέμες, συμπεριλαμβανομένης της δοριπενέμης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι σπασμοί σε κλινικές δοκιμές με δοριπενέμη εμφανίστηκαν πιο συχνά στα άτομα με προϋπάρχουσες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (π.χ.

αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ιστορικό σπασμών), μειωμένη νεφρική λειτουργία και σε δόσεις μεγαλύτερες των 500 mg.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που οφείλεται στο *Clostridium difficile* έχει αναφερθεί με το Doribax και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς με διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά από τη χορήγηση του Doribax (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων βακτηρίων

Η χορήγηση δοριπενέμης, όπως και άλλων αντιβιοτικών, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση και επιλογή στελεχών με μειωμένη ευαισθησία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν παρουσιασθεί επιλοϊμωξη, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα. Η παρατεταμένη χρήση του Doribax πρέπει να αποφεύγεται.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση με βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χρήση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος/βαλπροϊκού νατρίου δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πνευμονίτιδα με χρήση μέσω εισπνοής

Όταν το Doribax χορηγήθηκε για ερευνητικούς σκοπούς μέσω εισπνοής, παρουσιάστηκε πνευμονίτιδα. Επομένως, η δοριπενέμη δεν πρέπει να χορηγείται μέσω αυτής της οδού.

Συνεχής θεραπεία για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας

Η έκθεση στο μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αυξηθεί σε επίπεδα για τα οποία δεν διατίθενται αυτή τη στιγμή δεδομένα ασφαλείας *in vivo*. Ο μεταβολίτης στερείται στοχευμένης φαρμακολογικής δραστηριότητας αλλά είναι άγνωστες άλλες φαρμακολογικές επιδράσεις. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση για την ασφάλεια. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιγραφή του πληθυσμού των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές μελέτες

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία (N=979), το 60% των κλινικά αξιολογήσιμων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Doribax έπασχε από πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (VAP). Από αυτούς, το 50% είχαν όψιμης έναρξης VAP (η οποία ορίζεται ως VAP που εμφανίζεται πέντε ημέρες μετά την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής), το 54% είχε βαθμολογία APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II >15 και το 32% έλαβε συγχωρηγούμενες αμινογλυκοσίδες (το 76% για περισσότερο από 3 ημέρες).

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (N=962) η πιο συχνή ανατομική περιοχή που εμφανίζει λοίμωξη σε μικροβιολογικά αξιολογήσιμους ασθενείς, υπό θεραπεία με Doribax, ήταν η σκωληκοειδής απόφυση (62%). Από αυτούς, το 51% εμφάνιζε κατά την έναρξη της θεραπείας γενικευμένη περιτονίτιδα. Άλλες πηγές λοίμωξης προέρχονταν από διάτρηση του παχέος εντέρου (20%), επιπλεγμένη χολοκυστίτιδα (5%) και λοιμώξεις σε άλλα σημεία (14%). Το έντεκα τοις εκατό είχε βαθμολογία APACHE II >10, το 9,5% είχε μετεγχειρητικές λοιμώξεις, το 27% είχε ένα ή πολλαπλά ενδοκοιλιακά αποστήματα και το 4% είχε ταυτόχρονα βακτηριαιμία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε δύο κλινικές δοκιμές ασθενών με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (N=1.179), το 52% των μικροβιολογικά αξιολογήσιμων ασθενών, που βρίσκονταν υπό θεραπεία με Doribax, είχε επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και το 48% είχε πυελονεφρίτιδα, εκ των οποίων το 16% επιπλεγμένη. Συνολικά, το 54% των ασθενών είχε κάποια εμμένουσα επιπλοκή, το 9% είχε συνυπάρχουσα βακτηριαιμία και το 23% εμφάνιζε λοίμωξη από κάποιο ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη παθογόνο στέλεχος του ουροποιητικού κατά την έναρξη της θεραπείας.

Η εμπειρία σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, και σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία είναι περιορισμένη καθώς ο πληθυσμός αυτός είχε αποκλεισθεί από τις δοκιμές φάσης III.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δοριπενέμη μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό έως καθόλου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Βάσει *in vitro* μελετών δεν αναμένεται ότι η δοριπενέμη θα αναστέλλει ή θα επάγει τη δράση του CYP450. Επομένως, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έχει δειχθεί ότι η συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στον ορό κάτω από το θεραπευτικό εύρος. Τα μειωμένα επίπεδα βαλπροϊκού οξέος μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων, οι συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος στον ορό μειώνονταν σημαντικά (η AUC ήταν μειωμένη κατά 63%) μετά από συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος. Η αλληλεπίδραση εκδηλώθηκε γρήγορα. Δεδομένου ότι στους ασθενείς χορηγήθηκαν μόνο τέσσερις δόσεις δοριπενέμης, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια περαιτέρω μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος με ταυτόχρονη χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος έχουν επίσης αναφερθεί όταν συγχορηγείται με άλλους παράγοντες καρβαπενεμών, επιτυγχάνοντας μια μείωση της τάξης του 60 -100% των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος σε περίπου δύο ημέρες. Συνεπώς, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών αντιβακτηριακών ή συμπληρωματικών αντισπασμωδικών θεραπειών.

Η προβενεσίδη ανταγωνίζεται με τη δοριπενέμη ως προς τη νεφρική σωληναριακή έκκριση και μειώνει τη νεφρική κάθαρση της δοριπενέμης. Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων, η μέση AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 75% μετά από συγχορήγηση με προβενεσίδη. Επομένως, η συγχορήγηση της προβενεσίδης με Doribax δε συνιστάται. Η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στη δοριπενέμη. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Doribax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δοριπενέμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους έχει δείξει ότι η δοριπενέμη και οι μεταβολίτες της περνούν στο γάλα. Είναι απαραίτητο να αποφασίζεται εάν θα πρέπει να συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή να συνεχίζεται/διακόπτεται η θεραπεία με το Doribax, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας με το Doribax για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της θεραπείας με δοριπενέμη στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Η ενδοφλέβια ένεση της δοριπενέμης δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γενική γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων που έλαβαν θεραπεία ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη και την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων σε δόσεις έως και 1 g/kg/ημέρα (με βάση την AUC, τουλάχιστον ίση με την έκθεση σε ανθρώπους στη δόση των 500 mg χορηγούμενων κάθε 8 ώρες).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Doribax στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Βάσει των αναφερομένων ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν αναμένεται το Doribax να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε 3.142 ενήλικες ασθενείς (1.817 εκ των οποίων έλαβαν Doribax) που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III, οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της χορήγησης του Doribax 500 mg κάθε 8 ώρες, εμφανίστηκαν σε μια συχνότητα 32%. Το Doribax διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0,1% των ασθενών συνολικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του Doribax ήταν ναυτία (0,1%), διάρροια (0,1%), κνησμός (0,1%), μυκητιασική λοίμωξη του αιδοίου (0,1%), αύξηση ηπατικών ενζύμων (0,2%) και εξάνθημα (0,2%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία (10%), διάρροια (9%) και ναυτία (8%).

Το προφίλ ασφάλειας σε περίπου 500 ασθενείς που έλαβαν Doribax 1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών σε κλινικές δοκιμές φάσης I, II και III, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας για ασθενείς που έλαβαν 500 mg κάθε 8 ώρες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με το Doribax και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του καταγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με το Doribax και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: καντιντίαση του στόματος, μυκητιασική λοίμωξη του αιδοίου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: θρομβοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4) Μη γνωστές: αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: κεφαλαλγία Όχι συχνές: σπασμοί (βλέπε παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: φλεβίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: ναυτία, διάρροια Όχι συχνές: κολίτιδα λόγω <i>C. difficile</i> (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές: αύξηση ηπατικών ενζύμων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: κνησμός, εξάνθημα Μη γνωστές: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα στα οποία έγινε έγχυση 2 g δοριπενέμης επί 1 ώρα κάθε 8 ώρες επί 10 έως 14 ημέρες, η επίπτωση του εξανθήματος ήταν πολύ συχνή (5 από 8 άτομα). Το εξάνθημα υποχώρησε μέσα σε 10 ημέρες από τη διακοπή της χορήγησης της δοριπενέμης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Doribax πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται γενική υποστηρικτική θεραπεία μέχρι την απομάκρυνση του φαρμάκου μέσω των νεφρών. Το Doribax μπορεί να απομακρυνθεί με συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες από τη χρήση οποιονδήποτε από αυτές τις θεραπείες στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, καρβαπενέμες, κωδικός ATC: J01DH04.

Μηχανισμός δράσης

Η δοριπενέμη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των καρβαπενεμών.

Η βακτηριοκτόνος δράση της δοριπενέμης οφείλεται στην αναστολή της βιοσύνθεσης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η δοριπενέμη απενεργοποιεί πολλαπλές βασικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν πενικιλίνη (πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες - PBP) έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος με επακόλουθο το θάνατο του κυττάρου.

In vitro η δοριπενέμη έδειξε να έχει μικρή ικανότητα να ανταγωνιστεί η ίδια ή να την ανταγωνιστούν άλλοι αντιβακτηριακοί παράγοντες. Έχει παρατηρηθεί μια αθροιστική δράση ή ασθενής συνέργεια με την αμικασίνη και τη λεβοφλοξασίνη αναφορικά με την *Pseudomonas aeruginosa* και για τα gram θετικά βακτήρια με τις ουσίες δαπτομυκίνη, λινεζολίδη, λεβοφλοξασίνη και βανκομυκίνη.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρόμοια με άλλους βήτα λακταμικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, ο χρόνος στον οποίο η συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα υπερβaine την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (%T>MIC) για τον λοιμωγόνο οργανισμό έχει δείχθει ότι συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα σε προκλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD). Προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από δοκιμές ευαισθησίας παθογόνων μικροοργανισμών από ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές φάσης III και φαρμακοκινητικά δεδομένα πληθυσμών υποδεικνύουν ότι ο στόχος %T>MIC της τάξης του 35% επιτεύχθηκε σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού και επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, για όλους τους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας.

Η παράταση του χρόνου έγχυσης της δοριπενέμης σε 4 ώρες μεγιστοποιεί τον %T>MIC για μία συγκεκριμένη δόση και αποτελεί τη βάση της επιλογής για τη χορήγηση έγχυσης διάρκειας 4 ωρών σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, περιλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα. Σε σοβαρά άρρωστους ασθενείς ή σε αυτούς με μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση, μια έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να είναι πιο κατάλληλη όταν η MIC της δοριπενέμης για το(τα) γνωστό(ά) ή ύποπτο(α) παθογόνο(α) έχει αποδειχθεί ότι είναι ή αναμένεται να είναι > 0,5 mg/l, με σκοπό να φτάσει το στόχο παρουσίας 50% T>MIC σε τουλάχιστον 95% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo υποστηρίζουν τη χρήση 500 mg δοριπενέμης με διάρκεια έγχυσης 4 ωρών κάθε 8 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία για τα ευαίσθητα παθογόνα με MIC ≤4 mg/l για τη δοριπενέμη.

Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής

Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που επιδρούν στη δοριπενέμη περιλαμβάνουν απενεργοποίηση της δραστικής ουσίας από ένζυμα που υδρολύουν καρβαπενέμες, μεταλλαγμένες ή επίκτητες πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες - PBP, μειωμένη διαπερατότητα εξωτερικής μεμβράνης και ενεργή εκροή. Η δοριπενέμη είναι σταθερή στην υδρόλυση από τις περισσότερες βήτα λακταμάσες,

περιλαμβανομένων των πενικιλινασών και κεφαλοσποριναςών που παράγονται από gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια, με εξαίρεση τις σχετικά σπάνιες βήτα λακταμάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες. Είδη ανθεκτικά σε άλλες καρβαπενέμες γενικά εκφράζουν συναντοχή στη δοριπενέμη. Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη θα πρέπει πάντα να θεωρούνται ως ανθεκτικοί στη δοριπενέμη. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των καρβαπενεμών, η δοριπενέμη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την επιλογή ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC), όπως καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)» είναι ως ακολούθως:

Μη σχετιζόμενα με τα είδη Σταφυλόκοκκοι	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$ προκύπτουν από το όριο της μεθικιλίνης
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>pseudomonas</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 4 \text{ mg/l}$
Είδη <i>streptococcus</i> εκτός του <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$ “μη κατάλληλος στόχος”
Εντερόκοκκοι	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
Είδη <i>haemophilus</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	AA (ανεπαρκείς αποδείξεις)
Αναερόβια	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ και $R > 1 \text{ mg/l}$

Ευαισθησία

Η επικρατούσα επίκτητη αντοχή μπορεί να ποικίλει από γεωγραφικής άποψης και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντοχή είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Είναι επομένως απαραίτητη η συμβουλή του ειδικού, όταν η τοπική επικρατούσα αντοχή είναι τέτοια όπου η χρήση κάποιου παράγοντα, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοίμωξης, είναι αμφισβητήσιμη.

Έχουν αναφερθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση τοπικές ομάδες λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ανθεκτικούς σε καρβαπενέμες. Οι πληροφορίες που παρατίθενται παρακάτω παρέχουν μόνο έναν κατά προσέγγιση οδηγό σχετικά με την πιθανότητα να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη δοριπενέμη ή όχι.

Συνήθη ευαίσθητα είδη:

Gram θετικά αερόβια

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)*[^]

Είδη *staphylococcus* (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Είδη *streptococcus*

Gram αρνητικά αερόβια

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
Είδη *salmonella*
Serratia marcescens
Είδη *shigella*

Αναερόβια

*Bacteroides fragilis**
*Bacteroides caccae**
Bacteriodes ovatus
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides thetaiotaomicron**
*Bacteroides vulgatus**
Bilophila wadsworthia
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Είδη *porphyromonas*
Είδη *prevotella*
Sutterella wadsworthensis

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα:

*Acinetobacter baumannii**
Είδη *acinetobacter*
Burkholderia cepacia^{§+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Εγγενείς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:

Gram θετικά αερόβια

Enterococcus faecium

Gram αρνητικά αερόβια

Stenotrophomonas maltophilia

Είδη *legionella*

* είδη για τα οποία η δραστηριότητα εναντίον τους έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες

§ είδη που παρουσιάζουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

+ είδη με ποσοστό επίκτητης αντοχής > 50% σε ένα ή περισσότερα Κράτη Μέλη

^ όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι πρέπει να θεωρούνται ως ανθεκτικοί στη δοριπενέμη

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές

Πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση αναπνευστήρα

Μία μελέτη σε 233 ασθενείς με όψιμη πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση αναπνευστήρα απέτυχε να καταδείξει τη μη κατωτερότητα ενός ερευνητικού 7ήμερου σχήματος της δοριπενέμης (1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών) σε σύγκριση με 10ήμερο σχήμα ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (1 g κάθε 8 ώρες ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας). Επιπλέον, στους ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν συγκεκριμένες συμπληρωματικές θεραπείες. Η μελέτη διεκόπη νωρίς με βάση τη σύσταση μίας ανεξάρτητης επιτροπής για την παρακολούθηση των δεδομένων. Το ποσοστό κλινικής ίασης στο τέλος της επίσκεψης θεραπείας την ημέρα 10 ήταν αριθμητικά χαμηλότερο για τα άτομα στο σκέλος της δοριπενέμης σύμφωνα με την πρωτεύουσα ανάλυση microbiological intent-to-treat (MITT) (45,6% έναντι 56,8%, 95% CI: -26,3%, 3,8%) και την συμπρωτεύουσα ανάλυση microbiologically evaluable (ME) (49,1% [28/57] έναντι 66,1% [39/59]), 95% CI -34,7%, 0,8%). Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στις 28 ημέρες ήταν αριθμητικά υψηλότερο για τα άτομα που

έλαβαν θεραπεία με δοριπενέμη σύμφωνα με την ανάλυση MITT (21,5% έναντι 14,8%, 95% CI: -5,0%, 18,5%). Η διαφορά στο ποσοστό κλινικής ίασης μεταξύ δοριπενέμης και ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με βαθμολογία APACHE > 15 (16/45 [36%] έναντι 23/46 [50%]) και σε ασθενείς με λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] έναντι 6/10 [60%]).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μέσες C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ της δοριπενέμης σε υγιή άτομα σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά από χορήγηση 500 mg σε διάρκεια 1 ώρας είναι περίπου 23 $\mu\text{g/ml}$ και 36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντιστοίχως. Οι μέσες C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ της δοριπενέμης σε υγιή άτομα σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά από χορήγηση 500 mg και 1 g κατά τη διάρκεια 4 ωρών είναι περίπου 8 $\mu\text{g/ml}$ και 17 $\mu\text{g/ml}$, και 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ και 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντιστοίχως. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της δοριπενέμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε με 500 mg είτε με 1 g χορηγούμενα κάθε 8 ώρες για 7 έως 10 ημέρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης της δοριπενέμης μετά από 4-ωρη έγχυση σε ενήλικες με κυστική ίνωση είναι συνεπής με τη φαρμακοκινητική της σε ενήλικες χωρίς κυστική ίνωση. Δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοριπενέμης σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Κατανομή

Η μέση δέσμευση της δοριπενέμης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 8,1% και είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 16,8 l, παρόμοια με τον όγκο των εξωκυτταρικών υγρών στον άνθρωπο. Η δοριπενέμη διεισδύει επαρκώς σε αρκετά υγρά σώματος και ιστούς, όπως τον ιστό της μήτρας, το οπισθοπεριτοναϊκό υγρό, τον προστατικό ιστό, τον ιστό της χοληδόχου κύστης και τα ούρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της δοριπενέμης σε μικροβιολογικά ανενεργό μεταβολίτη με ανοικτό δακτύλιο λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω του ενζύμου δεϋδροπεπτιδάση-I. Η δοριπενέμη μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό έως καθόλου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η δοριπενέμη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τη δράση των ισομορφών 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του CYP.

Αποβολή

Η δοριπενέμη αποβάλλεται αναλλοίωτη κυρίως από τα νεφρά. Η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της δοριπενέμης από το πλάσμα σε νέους υγιείς ενήλικες είναι περίπου 1 ώρα και η κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 15,9 l/ώρα. Η μέση νεφρική κάθαρση είναι 10,3 l/ώρα. Το μέγεθος αυτής της τιμής, σε συνδυασμό με τη σημαντική μείωση της αποβολής της δοριπενέμης που παρατηρείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με προβενεσίδη, υποδεικνύει ότι η δοριπενέμη υπόκειται σε σπειραματική διήθηση, σωληναριακή έκκριση και επαναρρόφηση. Σε νέους υγιείς ενήλικες όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 500 mg Doribax, το 71% και 15% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη δραστική ουσία και ως μεταβολίτης ανοικτού δακτυλίου, αντιστοίχως. Μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 500 mg σε νέους υγιείς ενήλικες ραδιοσημασμένης δοριπενέμης, ποσοστό μικρότερο του 1% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης είναι γραμμική για εύρος δόσης από 500 mg έως 2 g, όταν αυτή χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε 1 ώρα, και 500 mg έως 1 g, όταν αυτή χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε 4 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση 500 mg του Doribax, η AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές, 2,8 φορές και 5,1 φορές σε άτομα με ήπια (CrCl 51-79 ml/min), μέτρια (CrCl 31-50 ml/min), και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl \leq 30 ml/min), αντιστοίχως, σε σύγκριση με αυτή αντιστοίχων ηλικιών υγιών ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 80 ml/min). Η AUC του μικροβιολογικά ανενεργού με ανοικτό δακτύλιο μεταβολίτη (δοριπενέμη-M-1) αναμένεται να είναι αρκετά αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με τα υγιή άτομα.

Προσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η προσαρμογή της δόσης του Doribax είναι απαραίτητη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε μία μελέτη όπου 12 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου έλαβαν μία μεμονωμένη δόση 500 mg δοριπενέμης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, η συστηματική έκθεση στη δοριπενέμη και τη δοριπενέμη-M-1 αυξήθηκαν σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το ποσοστό της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια 12ωρης συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιήθησης (CVVH) ήταν περίπου 28% και 10% της δόσης, αντίστοιχα, και κατά τη διάρκεια 12ωρης φλεβο-φλεβικής αιμοδιαδιήθησης (CVVHDF) ήταν περίπου 21% και 8% της δόσης, αντίστοιχα. Οι δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας διατυπώθηκαν ώστε να επιτευχθούν συστηματικές εκθέσεις της δοριπενέμης παρόμοιες με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία τα οποία λαμβάνουν 500 mg δοριπενέμης ως έγχυση διάρκειας 1 ώρα, για να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις της δοριπενέμης πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του 1 mg/l για τουλάχιστον το 35% του διαστήματος χορήγησης, και για να διατηρηθούν οι εκθέσεις της δοριπενέμης και του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 χαμηλότερα από αυτές που παρατηρούνται με έγχυση διάρκειας 1 ώρας 1 g δοριπενέμης κάθε 8 ώρες σε υγιή άτομα. Αυτές οι δοσολογικές συστάσεις προέκυψαν από δεδομένα μοντέλων σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, και λαμβάνουν υπόψη τις πιθανές αυξήσεις στη μη νεφρική κάθαρση των καρβαπενεμών σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Η δοριπενέμη-M-1 είχε αργή κάθαρση στην ομάδα των ασθενών και η ημιπερίοδος ζωής (και η AUC) δεν έχει καθοριστεί επαρκώς. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ότι η έκθεση που επιτυγχάνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα είναι υψηλότερη από ότι έχει εκτιμηθεί και κατά συνέπεια υψηλότερη από τις εκθέσεις του μεταβολίτη που παρατηρούνται με έγχυση διάρκειας 1 ώρας 1 g δοριπενέμης κάθε 8 ώρες σε υγιή άτομα. Οι συνέπειες *in vivo* των αυξημένων εκθέσεων στο μεταβολίτη είναι άγνωστες, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακολογική δραστηριότητα, εκτός της αντιμικροβιακής δραστηριότητας. (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η δόση της δοριπενέμης αυξηθεί πέραν της συνιστώμενης δόσης για τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η συστηματική έκθεση του μεταβολίτη δοριπενέμη-M-1 αυξάνεται ακόμα περισσότερο. Οι κλινικές συνέπειες μίας τέτοιας αύξησης στην έκθεση είναι άγνωστες.

Οι συστηματικές εκθέσεις της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία μελέτη όπου έξι άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου έλαβαν μία εφάπαξ δόση 500 mg δοριπενέμης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, η ποσότητα της δοριπενέμης και της δοριπενέμης-M-1 που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια της 4ωρης αιμοδιύλισης ήταν περίπου 46% και 6% της δόσης, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να γίνουν συστάσεις ως προς την προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδιάμεση αιμοδιύλιση ή σε άλλες μεθόδους διύλισης εκτός από τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Λόγω του ότι η δοριπενέμη δεν φαίνεται να υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό, η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης δεν αναμένεται να επηρεάζεται από την ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης αξιολογήθηκε σε ηλικιωμένους υγιείς άνδρες και γυναίκες (ηλικίας 66-84 ετών). Η AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 49% σε ηλικιωμένους ενήλικες σε σχέση με νέους ενήλικες. Οι μεταβολές αυτές οφείλονταν κυρίως σε αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας που αποδίδονται στην ηλικία. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από περιπτώσεις με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Η επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες και γυναίκες. Η AUC της δοριπενέμης ήταν κατά 13% μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Δεν συνιστάται να γίνεται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Η επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης εξετάστηκε μέσω μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση κάθαρση της δοριπενέμης ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες φυλών και επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αναλόγως της φυλής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Ωστόσο, λόγω του σχεδιασμού των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και των διαφορών στη φαρμακοκινητική σε ζώα και σε ανθρώπους, δεν διασφαλίστηκε η συνεχής έκθεση των ζώων στις μελέτες αυτές.

Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές έχουν περιορισμένη σημασία καθώς οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με εφάπαξ ημερήσια δόση που είχε ως αποτέλεσμα λιγότερο από το ένα δέκατο διάρκεια της ημερήσιας έκθεσης των ζώων στη δοριπενέμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.3.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Συνθήκες φύλαξης ανασυσταμένου διαλύματος: Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το εναιώρημα Doribax που υπάρχει στο φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και 1 ώρα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, πριν από τη μεταφορά του και την διάλυση του στο σάκο έγχυσης.

Μετά την διάλυση στο σάκο έγχυσης, τα διαλύματα Doribax που φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο πρέπει να εγχυθούν σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του ακόλουθου πίνακα:

Χρόνος μέχρι τον οποίο πρέπει να ολοκληρωθεί η ανασύσταση, διάλυση και έγχυση του διαλύματος Doribax προς έγχυση

Διάλυμα προς έγχυση	Διάλυμα που φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου	Διάλυμα που φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	12 ώρες	72 ώρες*
[†] Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	4 ώρες	24 ώρες*

- * Εφόσον βγει από το ψυγείο, η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός του χρόνου σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου, με την προϋπόθεση ότι ο συνολικός χρόνος ψύξης, ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η θερμοκρασία δωματίου και ο χρόνος έγχυσης δεν υπερβαίνουν τον χρόνο σταθερότητας ψύξης.
- + Το ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη της 1 ώρας.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για τους χρόνους και τα διαλύματα που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών στους 2°C-8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος και των διαλυμάτων προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 20 ml.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 10 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την έγχυση.

Προετοιμασία της δόσης των 500 mg του διαλύματος για έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 500 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 500 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμείξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Εγχύστε όλη την παραπάνω ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 500 mg.

Προετοιμασία της δόσης των 250 mg διαλύματος προς έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 500 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 500 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.

2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμείξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως.
4. Απομακρύνετε 55 ml αυτού του διαλύματος από το σάκο έγχυσης και απορρίψτε τα. Εγχύστε όλη την εναπομένουσα ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 250 mg.

Τα διαλύματα Doribax προς έγχυση κυμαίνονται από διαυγή, άχρωμα διαλύματα έως διαυγή και ελαφρά κίτρινα διαλύματα. Διαφοροποιήσεις στο χρώμα μέσα στο εύρος αυτό δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Δεν εφαρμόζεται.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
δοριπενέμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 250 mg δοριπενέμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία μόνο χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 250 mg κόνις προς έγχυση
δοριπενέμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg δοριπενέμης (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

250 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ (ΕΣ)

Για μία μόνο χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 500 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
δοριπενέμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 500 mg δοριπενέμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία μόνο χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doribax 500 mg κόνις προς έγχυση
δοριπενέμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg δοριπενέμης (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

500 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία μόνο χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/467/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Doribax 250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση δοριπενέμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Doribax και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Doribax
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Doribax
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Doribax
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Doribax και ποια είναι η χρήση του

Το Doribax περιέχει τη δραστική ουσία δοριπενέμη. Αυτό το φάρμακο είναι ένα αντιβιοτικό που δρα σκοτώνοντας διαφορετικούς τύπους βακτηρίων (μικρόβια), τα οποία προκαλούν λοιμώξεις σε διάφορα σημεία του σώματος.

Το Doribax χρησιμοποιείται για τις ακόλουθες λοιμώξεις σε ενήλικες:

- Πνευμονία (ένα σοβαρό είδος λοίμωξης του θώρακα ή των πνευμόνων), η οποία αποκτάται σε νοσοκομείο ή παρόμοιο περιβάλλον. Εδώ περιλαμβάνεται και η πνευμονία που αποκτάται όταν χρησιμοποιείται ένα μηχανήμα το οποίο βοηθά στην αναπνοή.
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις της περιοχής γύρω από το στομάχι (κοιλιακές λοιμώξεις).
- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, περιλαμβανομένων των λοιμώξεων των νεφρών και περιπτώσεις που η λοίμωξη έχει επεκταθεί και στο αίμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Doribax

Μην χρησιμοποιήσετε το Doribax:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη δοριπενέμη.
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες ή οι καρβαπενέμες (τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων), λόγω του ότι μπορεί να είστε επίσης αλλεργικοί στο Doribax.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουροι, συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε Doribax.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Doribax και εάν έχετε:

- Προβλήματα με τα νεφρά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεται να σας μειώσει τη δόση του Doribax.
- Διάρροια. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε αιματηρή διάρροια πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Doribax. Αυτό γιατί υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσετε μια κατάσταση που ονομάζεται κολίτιδα (φλεγμονή των εντέρων). **Μην**

χρησιμοποιήσετε κανένα φάρμακο προκειμένου να αντιμετωπίσετε την διάρροια χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.

- Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως εγκεφαλικό επεισόδιο ή ιστορικό σπασμών. Έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Doribax και με αντιβιοτικά που δρουν με παρόμοιο τρόπο όπως το Doribax. Παρόλο που τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένου του Doribax, σκοτώνουν ορισμένα βακτήρια, άλλα βακτήρια και μύκητες μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται περισσότερο από ό,τι θα αναπτύσσονταν φυσιολογικά. Αυτό ονομάζεται υπερανάπτυξη. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν τέτοια υπερανάπτυξη μικροοργανισμών και θα την αντιμετωπίσει κατάλληλα εφόσον χρειαστεί.

Το Doribax δεν πρέπει να εισπνέεται καθώς μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα).

Παιδιά και έφηβοι

Το Doribax δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που επιβεβαιώνουν ότι το Doribax μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε παιδιά ή εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Doribax

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει και τα φάρμακα που σας έχουν χορηγηθεί χωρίς συνταγή ή φυτικά σκευάσματα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νάτριο** (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής, των ημικρανιών ή της σχιζοφρένειας)
- **προβενεσίδη** (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα).

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν από τη χρήση του Doribax εάν:

- Είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax.
- Θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και μπορεί να έχουν επίδραση στο μωρό. Επομένως, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax ενώ θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Doribax δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Doribax

Πόσο Doribax χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Doribax χρειάζεστε και για πόσο χρονικό διάστημα.

Ενήλικες (περιλαμβανομένων ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών)

- Η συνήθης δόση είναι 500 mg κάθε οκτώ ώρες. Κάθε δόση χορηγείται σε χρονική περίοδο μίας ή τεσσάρων ωρών.
- Η θεραπεία διαρκεί συνήθως 5 με 14 ημέρες.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Doribax σε 250 mg χορηγούμενη σε χρονική περίοδο μίας ή τεσσάρων ωρών κάθε οκτώ ή 12 ώρες.

Πώς χορηγείται το Doribax

- Το Doribax θα προετοιμαστεί και θα σας δοθεί από γιατρό ή νοσοκόμα ως μία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ή τεσσάρων ωρών σε κάποια φλέβα σας (αυτό ονομάζεται ενδοφλέβια ή «στάγδην» έγχυση).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Doribax από την κανονική

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να πήρατε πολύ μεγάλη δόση του Doribax, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως.

Εάν παραλείψατε μία δόση Doribax

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να παραλείψατε μία δόση του Doribax, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε την θεραπεία με το Doribax για όσο χρονικό διάστημα κρίνει ο γιατρός σας ότι είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν σας εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:

- Ξαφνικό πρήξιμο στα χείλη, στο πρόσωπο, στο λάρυγγα ή στη γλώσσα, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή δυσκολίας στην αναπνοή. Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλαξία) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, με εκτεταμένο εξάνθημα με ξεφλουδισμένο δέρμα και φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens-Johnson).
- Εάν σας εμφανιστεί αιματηρή διάρροια πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας με Doribax (κολίτιδα που οφείλεται στο *Clostridium difficile*)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κεφαλαλγία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση
- Διάρροια
- Ναυτία
- Φλεγμονή του τοιχώματος της φλέβας στο σημείο όπου η ενδοφλέβια έγχυση («στάγδην») εισέρχεται στη φλέβα (φλεβίτιδα)
- Μυκητιασικές λοιμώξεις (καντιντίαση) στο στόμα ή στον κόλπο
- Αύξηση του επιπέδου ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας μωλώπων και αιμορραγίας
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων
- Σπασμοί.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Doribax

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο. Οι δύο πρώτοι αριθμοί αναφέρονται στον μήνα. Οι επόμενοι τέσσερις αριθμοί αναφέρονται στο έτος.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Doribax

- Η δραστική ουσία είναι η δοριπενέμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 250 mg δοριπενέμης.

Εμφάνιση του Doribax και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Doribax είναι μία λευκή έως ελαφρώς κίτρινη, υπόλευκη κρυσταλλική σκόνη μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Το Doribax διατίθεται σε συσκευασία των 10 φιαλιδίων.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την έγχυση.

Προετοιμασία της δόσης των 250 mg του διαλύματος για έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 250 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 250 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 50 ml ή 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμειξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Εγχύστε όλη την παραπάνω ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 250 mg.

Τα διαλύματα Doribax προς έγχυση κυμαίνονται από διαυγή, άχρωμα διαλύματα έως διαυγή και ελαφρά κίτρινα διαλύματα. Διαφοροποιήσεις στο χρώμα μέσα στο εύρος αυτό δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Φύλαξη του ανασυσταμένου διαλύματος

Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το εναιώρημα Doribax που υπάρχει στο φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και 1 ώρα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, πριν από τη μεταφορά του και την διάλυση του στο σάκο έγχυσης.

Μετά την διάλυση στο σάκο έγχυσης, τα διαλύματα Doribax που φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο πρέπει να εγχυθούν σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του ακόλουθου πίνακα:

Χρόνος μέχρι τον οποίο πρέπει να ολοκληρωθεί η ανασύσταση, διάλυση και έγχυση του διαλύματος Doribax προς έγχυση

Διάλυμα προς έγχυση	Διάλυμα που φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου	Διάλυμα που φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)
Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	12 ώρες	72 ώρες*
[†] Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	4 ώρες	24 ώρες*

* Εφόσον βγει από το ψυγείο, η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός του χρόνου σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου, με την προϋπόθεση ότι ο συνολικός χρόνος ψύξης, ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η θερμοκρασία δωματίου και ο χρόνος έγχυσης δεν υπερβαίνουν τον χρόνο σταθερότητας ψύξης.

[†] Το ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη της 1 ώρας.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για τους χρόνους και τα διαλύματα που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών στους 2°C-8°C,

εκτός και αν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τύπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Doribax 500 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση δοριπενέμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Doribax και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Doribax
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Doribax
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Doribax
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Doribax και ποια είναι η χρήση του

Το Doribax περιέχει τη δραστική ουσία δοριπενέμη. Αυτό το φάρμακο είναι ένα αντιβιοτικό που δρα σκοτώνοντας διαφορετικούς τύπους βακτηρίων (μικρόβια), τα οποία προκαλούν λοιμώξεις σε διάφορα σημεία του σώματος.

Το Doribax χρησιμοποιείται για τις ακόλουθες λοιμώξεις σε ενήλικες:

- Πνευμονία (ένα σοβαρό είδος λοίμωξης του θώρακα ή των πνευμόνων), η οποία αποκτάται σε νοσοκομείο ή παρόμοιο περιβάλλον. Εδώ περιλαμβάνεται και η πνευμονία που αποκτάται όταν χρησιμοποιείται ένα μηχανήμα το οποίο βοηθά στην αναπνοή.
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις της περιοχής γύρω από το στομάχι (κοιλιακές λοιμώξεις).
- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, περιλαμβανομένων των λοιμώξεων των νεφρών και περιπτώσεις που η λοίμωξη έχει επεκταθεί και στο αίμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Doribax

Μην χρησιμοποιήσετε το Doribax:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη δοριπενέμη.
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες ή οι καρβαπενέμες (τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων), λόγω του ότι μπορεί να είστε επίσης αλλεργικοί στο Doribax.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουροι, συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε Doribax.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Doribax και εάν έχετε:

- Προβλήματα με τα νεφρά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεται να σας μειώσει τη δόση του Doribax.
- Διάρροια. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε αιματηρή διάρροια πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Doribax. Αυτό γιατί υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσετε μια κατάσταση που ονομάζεται κολίτιδα (φλεγμονή των εντέρων). Μην

χρησιμοποιήσετε κανένα φάρμακο προκειμένου να αντιμετωπίσετε την διάρροια χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.

- Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως εγκεφαλικό επεισόδιο ή ιστορικό σπασμών. Έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Doribax και με αντιβιοτικά που δρουν με παρόμοιο τρόπο όπως το Doribax. Παρόλο που τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένου του Doribax, σκοτώνουν ορισμένα βακτήρια, άλλα βακτήρια και μύκητες μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται περισσότερο από ό,τι θα αναπτύσσονταν φυσιολογικά. Αυτό ονομάζεται υπερανάπτυξη. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν τέτοια υπερανάπτυξη μικροοργανισμών και θα την αντιμετωπίσει κατάλληλα εφόσον χρειαστεί.

Το Doribax δεν πρέπει να εισπνέεται καθώς μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα).

Παιδιά και έφηβοι

Το Doribax δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που επιβεβαιώνουν ότι το Doribax μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε παιδιά ή εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Doribax

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει και τα φάρμακα που σας έχουν χορηγηθεί χωρίς συνταγή ή φυτικά σκευάσματα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νάτριο** (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής, των ημικρανιών ή της σχιζοφρένειας)
- **προβενεσίδη** (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα).

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν από τη χρήση του Doribax εάν:

- Είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax.
- Θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και μπορεί να έχουν επίδραση στο μωρό. Επομένως, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Doribax ενώ θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Doribax δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Doribax

Πόσο Doribax χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Doribax χρειάζεστε και για πόσο χρονικό διάστημα.

Ενήλικες (περιλαμβανομένων ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών)

- Η συνήθης δόση είναι 500 mg κάθε οκτώ ώρες. Κάθε δόση χορηγείται σε χρονική περίοδο μίας ή τεσσάρων ωρών.
- Η θεραπεία διαρκεί συνήθως 5 με 14 ημέρες.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Doribax σε 250 mg χορηγούμενη σε χρονική περίοδο μίας ή τεσσάρων ωρών κάθε οκτώ ή 12 ώρες.

Πώς χορηγείται το Doribax

- Το Doribax θα προετοιμαστεί και θα σας δοθεί από γιατρό ή νοσοκόμο ως μία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ή τεσσάρων ωρών σε κάποια φλέβα σας (αυτό ονομάζεται ενδοφλέβια ή «στάγδην» έγχυση).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Doribax από την κανονική

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να πήρατε πολύ μεγάλη δόση του Doribax, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως.

Εάν παραλείψατε μία δόση Doribax

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να παραλείψατε μία δόση του Doribax, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε την θεραπεία με το Doribax για όσο χρονικό διάστημα κρίνει ο γιατρός σας ότι είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν σας εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:

- Ξαφνικό πρήξιμο στα χείλη, στο πρόσωπο, στο λάρυγγα ή στη γλώσσα, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή δυσκολίας στην αναπνοή. Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλαξία) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, με εκτεταμένο εξάνθημα με ξεφλουδισμένο δέρμα και φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens-Johnson).
- Εάν σας εμφανιστεί αιματηρή διάρροια πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας με Doribax (κολίτιδα που οφείλεται στο *Clostridium difficile*)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κεφαλαλγία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση
- Διάρροια
- Ναυτία
- Φλεγμονή του τοιχώματος της φλέβας στο σημείο όπου η ενδοφλέβια έγχυση («στάγδην») εισέρχεται στη φλέβα (φλεβίτιδα)
- Μυκητιασικές λοιμώξεις (καντιντίαση) στο στόμα ή στον κόλπο
- Αύξηση του επιπέδου ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας μωλώπων και αιμορραγίας
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων
- Σπασμοί.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Doribax

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο. Οι δύο πρώτοι αριθμοί αναφέρονται στον μήνα. Οι επόμενοι τέσσερις αριθμοί αναφέρονται στο έτος.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Doribax

- Η δραστική ουσία είναι η δοριπενέμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική δοριπενέμη που αντιστοιχεί σε 500 mg δοριπενέμης.

Εμφάνιση του Doribax και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Doribax είναι μία λευκή έως ελαφρώς κίτρινη, υπόλευκη κρυσταλλική σκόνη μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Το Doribax διατίθεται σε συσκευασία των 10 φιαλιδίων.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Doribax πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την έγχυση.

Προετοιμασία της δόσης των 500 mg διαλύματος για έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 500 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 500 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμείξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Εγχύστε όλη την παραπάνω ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 500 mg.

Προετοιμασία της δόσης των 250 mg διαλύματος προς έγχυση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο των 500 mg

1. Προσθέστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο των 500 mg και ανακινήστε το μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
2. Επιθεωρήστε το εναιώρημα οπτικά για ξένες ουσίες. Σημειώστε: το εναιώρημα δεν προορίζεται για άμεση έγχυση.
3. Απομακρύνετε το εναιώρημα με τη βοήθεια μιας σύριγγας με βελόνη και προσθέστε το στο σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) και αναμείξτε μέχρι να διαλυθεί πλήρως.
4. Απομακρύνετε 55 ml αυτού του διαλύματος από το σάκο έγχυσης και απορρίψτε τα. Εγχύστε όλη την εναπομένουσα ποσότητα για να χορηγήσετε δόση δοριπενέμης ίση με 250 mg.

Τα διαλύματα Doribax προς έγχυση κυμαίνονται από διαυγή, άχρωμα διαλύματα έως διαυγή και ελαφρά κίτρινα διαλύματα. Διαφοροποιήσεις στο χρώμα μέσα στο εύρος αυτό δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Φύλαξη του ανασυσταμένου διαλύματος

Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το εναιώρημα Doribax που υπάρχει στο φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και 1 ώρα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, πριν από τη μεταφορά του και την διάλυση του στο σάκο έγχυσης.

Μετά την διάλυση στο σάκο έγχυσης, τα διαλύματα Doribax που φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο πρέπει να εγχυθούν σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του ακόλουθου πίνακα:

Χρόνος μέχρι τον οποίο πρέπει να ολοκληρωθεί η ανασύσταση, διάλυση και έγχυση του διαλύματος Doribax προς έγχυση

Διάλυμα προς έγχυση	Διάλυμα που φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου	Διάλυμα που φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)
Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	12 ώρες	72 ώρες*

[†] Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	4 ώρες	24 ώρες*
--	--------	----------

* Εφόσον βγει από το ψυγείο, η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός του χρόνου σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου, με την προϋπόθεση ότι ο συνολικός χρόνος ψύξης, ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η θερμοκρασία δωματίου και ο χρόνος έγχυσης δεν υπερβαίνουν τον χρόνο σταθερότητας ψύξης.

+ Το ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη της 1 ώρας.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για τους χρόνους και τα διαλύματα που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών στους 2°C-8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ