

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doribax 250 mg polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 250 mg di doripenem.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione)

Polvere cristallina di colore da bianco a bianco sporco, leggermente giallognolo

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Doribax è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite nosocomiale (compresa la polmonite indotta da ventilazione)
- Infezioni complicate intra-addominali
- Infezioni complicate delle vie urinarie

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali relative all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose e la somministrazione raccomandate per infezione sono riportate nella seguente tabella:

Infezione	Dose	Frequenza	Tempo d'infusione
Polmonite nosocomiale, compresa polmonite associata a ventilazione	500 mg o 1 g*	ogni 8 ore	1 o 4 ore**
Infezione complicata intra-addominale	500 mg	ogni 8 ore	1 ora
Infezione complicata delle vie urinarie, compresa pielonefrite	500 mg	ogni 8 ore	1 ora

\* 1 g ogni 8 ore con un tempo di infusione di 4 ore può essere considerata in pazienti con clearance renale aumentata (in particolare in coloro con clearance della creatinina (CrCl)  $\geq$  150 ml/min) e/o in infezioni causate da batteri Gram-negativi non fermentanti (come *Pseudomonas spp.* ed *Acinetobacter spp.*). Questo regime di dose è basato sui dati PK/PD (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

\*\* Basandosi principalmente su considerazioni di farmacocinetica/farmacodinamica, un tempo di infusione di 4 ore potrebbe essere più adatto per infezione con patogeni meno sensibili (vedere paragrafo 5.1). Tale schema terapeutico deve essere tenuto in considerazione anche nelle infezioni particolarmente gravi.

#### *Durata del trattamento*

La durata abituale della terapia con doripenem varia da 5 a 14 giorni e dipende dalla gravità, dal sito dell'infezione, dall'agente patogeno e dalla risposta clinica del paziente. La durata abituale del trattamento per i pazienti con polmonite nosocomiale, compresa la polmonite associata a ventilazione, varia da 10 a 14 giorni e spesso è nella fascia superiore nei pazienti con infezione da batteri gram negativi non fermentanti (come *Pseudomonas spp.* ed *Acinetobacter spp.*) (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici, doripenem è stato somministrato per un periodo che arrivava a 14 giorni e non è stata stabilita la sicurezza di terapie di durata superiore. Dopo l'inizio del trattamento con doripenem per via endovenosa, una volta stabilito il miglioramento clinico, è possibile passare ad una appropriata terapia per via orale per completare il ciclo di trattamento.

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni di età)*

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani, ad eccezione dei casi di compromissione renale da moderata a grave (vedere di seguito *Compromissione renale* e paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve (cioè *clearance* della creatinina (CrCl) da > 50 a ≤ 80 ml/min), non occorre alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCl da ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la dose di doripenem deve essere di 250 mg ogni 8 ore (vedere paragrafo 6.6). Nei pazienti con compromissione renale grave (CrCl < 30 ml/min), la dose di doripenem deve essere di 250 mg ogni 12 ore (vedere paragrafo 6.6). Nei pazienti ai quali è stato prescritto 1 g ogni 8 ore con un'infusione di 4 ore, la dose deve essere aggiustata in modo simile (compromissione renale moderata: 500 mg ogni 8 ore; compromissione renale grave: 500 mg ogni 12 ore).

Doribax deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale grave in quanto i dati derivanti dagli studi clinici sono limitati e ci si aspetta un aumento delle concentrazioni di doripenem e dei suoi metaboliti (doripenem-M-1) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Dose nei pazienti dializzati*

Le raccomandazioni per la dose e la somministrazione di Doribax in pazienti in terapia di sostituzione renale continua sono mostrate nella tabella seguente:

procedura	Percentuale Filtrazione Glomerulare	Dose	Frequenza	Tempo di Infusione <sup>a,b</sup>	Target conseguito (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l

CRRT: terapia di sostituzione renale continua; CVVH: emofiltrazione venovenosa continua; CVVHDF: emodiafiltrazione venovenosa continua; MIC: concentrazione minima inibente

<sup>a</sup> Per i pazienti con insufficienza renale acuta in trattamento con CRRT, è necessaria una infusione di 4 ore, prendendo in considerazione l'eventuale aumento nella clearance non-renale dei carbapenemi nei pazienti con insufficienza renale acuta.

<sup>b</sup> I pazienti con compromissione renale cronica con CRRT possono essere trattati con 1 o 4 ore di infusione. Basandosi principalmente su considerazioni PK/PD, una infusione di 4 ore potrebbe essere più adatta a massimizzare la percentuale di tempo durante l'intervallo di dose che la concentrazione plasmatica di doripenem supera la concentrazione minima inibente (%T ≥ MIC) (vedere paragrafo 5.1).

Le raccomandazioni sulla dose per patogeni con MIC ≥ 1 mg/ml non sono state stabilite per la terapia di sostituzione renale continua a causa del potenziale accumulo di doripenem e del metabolita doripenem-M-1. Per i pazienti sottoposti a terapia di sostituzione renale continua è consigliato un monitoraggio rigoroso della sicurezza, a causa dei limitati dati clinici e un aumento previsto dell'esposizione al metabolita doripenem-M-1 (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'insufficienza di dati non è possibile raccomandare aggiustamenti della dose per i pazienti in altre forme di dialisi.

#### *Compromissione epatica*

Non occorre alcun aggiustamento della dose.

#### *Pazienti pediatrici*

La sicurezza e l'efficacia di Doribax nei bambini fino ai 18 anni di età non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Doribax deve essere ricostituito e dunque ulteriormente diluito (vedere paragrafo 6.6), prima di essere somministrato mediante infusione endovenosa, per un periodo di una o quattro ore.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli altri agenti antibatterici carbapenemici

Ipersensibilità grave (ad esempio, reazione anafilattica, grave reazione cutanea) a ogni altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad esempio, penicilline o cefalosporine).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generale

La scelta di doripenem per trattare un singolo paziente deve tener conto dell'appropriatezza dell'uso di un agente antibatterico carbapenemico sulla base di fattori come la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenze ad altri agenti antibatterici e il rischio di selezionare batteri carbapenemici-resistenti.

La scelta degli antibiotici e della dose deve essere effettuata con cautela quando vengono trattati pazienti con polmonite associata a ventilazione ad esordio tardivo (> 5 giorni di ospedalizzazione) e in altri casi di polmonite nosocomiale in cui è sospettata o confermata una sensibilità diminuita degli agenti patogeni, come *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

L'uso concomitante di un aminoglicoside può essere indicato quando sono sospettate o confermate infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1).

#### Reazioni di ipersensibilità

In alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici si sono manifestate gravi reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità occasionalmente letali. Prima di iniziare la somministrazione di Doribax, è necessario eseguire un'attenta anamnesi storica sulle reazioni d'ipersensibilità ad altri principi attivi di questa classe di antibiotici o di altri antibiotici beta-lattamici. Doribax deve essere impiegato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di questo genere. In caso di reazione di ipersensibilità a doripenem, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e intraprendere le misure idonee. Gravi reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità necessitano di un trattamento di emergenza immediato.

#### Convulsioni

Sono state riportate convulsioni durante il trattamento con carbapenemici, incluso doripenem (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici con doripenem le convulsioni si sono verificate più comunemente in soggetti con disturbi pre-esistenti del sistema nervoso centrale (SNC) (es. ictus o storia clinica di convulsioni), funzione renale compromessa e a dosi maggiori di 500 mg.

#### Colite pseudomembranosa

Con la somministrazione di Doribax, è stata segnalata colite pseudomembranosa, causata da *Clostridium difficile*, con un range di gravità da lieve a potenzialmente letale. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di Doribax (vedere paragrafo 4.8).

#### Proliferazione di batteri con ridotta sensibilità

Analogamente ad altri antibiotici, la somministrazione di doripenem è stata associata alla comparsa e alla selezione di ceppi con ridotta sensibilità. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia. Se si manifesta una superinfezione, è necessario intraprendere le misure appropriate. L'uso prolungato di Doribax deve essere evitato.

#### Interazione farmacologica con acido valproico

L'uso concomitante di doripenem e acido valproico/sodio valproato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Polmonite causata dall'uso per inalazione

Quando Doribax è stato somministrato, a fini sperimentali, per inalazione, è insorta una polmonite. Pertanto doripenem non deve essere somministrato attraverso questa via.

#### Terapia di sostituzione renale continua

L'esposizione al metabolita doripenem-M-1 può essere aumentata nei pazienti in terapia di sostituzione renale continua a livelli in cui *in vivo* dati di sicurezza non sono disponibili. Il metabolita manca di attività farmacologica ma altri possibili effetti farmacologici non sono noti. Pertanto si consiglia un monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Descrizione della popolazione arruolata negli studi clinici

In due studi clinici condotti in pazienti affetti da polmonite nosocomiale (N=979), il 60% dei pazienti valutabili clinicamente e trattati con Doribax presentava una polmonite indotta da ventilazione (VAP). Di questi, il 50% ha avuto una VAP a esordio tardivo (inteso come insorgenza della patologia dopo cinque giorni di ventilazione meccanica), il 54% ha evidenziato un punteggio APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II >15 e il 32% ha ricevuto in concomitanza aminoglicosidi (il 76% per più di 3 giorni).

In due studi clinici condotti in pazienti con infezioni complicate intra-addominali (N=962), il più comune sito anatomico d'infezione nei pazienti microbiologicamente valutabili trattati con Doribax, è stata l'appendice (62%). Di questi, il 51% ha manifestato peritonite generalizzata al basale. Le altre fonti d'infezioni comprendevano perforazione del colon (20%), colecistite complicata (5%) e infezioni in altri siti (14%). L'11% presentava un punteggio APACHE II >10, il 9,5% presentava infezioni post-operatorie, il 27% aveva ascessi singoli o multipli intra-addominali e il 4% batteriemia concomitante al basale.

In due studi clinici di pazienti affetti da infezioni complicate delle vie urinarie (N=1179), il 52% dei pazienti microbiologicamente valutabili trattati con Doribax, presentava complicazioni alle vie urinarie inferiori, mentre il 48% presentava pielonefrite, di cui il 16% complicata. Nel complesso, il 54% dei pazienti presentava una complicazione persistente, il 9% una batteriemia concomitante e il 23% aveva un'infezione da uropatogeno resistente a levofloxacina, al basale.

L'esperienza in pazienti severamente immunocompromessi, che ricevevano terapia immunosoppressiva, e in pazienti con neutropenia grave è limitata in quanto questa popolazione di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici di fase III.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Doripenem è sottoposto a un lieve metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP450) o non viene metabolizzato dallo stesso. Sulla base degli studi *in vitro* non ci si aspetta che doripenem inibisca né induca le attività del CYP450. Pertanto, non si attendono interazioni farmacologiche correlate al CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

È stato dimostrato che la co-somministrazione di doripenem ed acido valproico causa una riduzione significativa dei livelli sierici di acido valproico al di sotto dell'intervallo terapeutico. I ridotti livelli di acido valproico possono portare ad un inadeguato controllo delle crisi epilettiche. In uno studio di interazione, le concentrazioni sieriche di acido valproico sono state marcatamente ridotte (AUC ridotta del 63%) a seguito della co-somministrazione di doripenem ed acido valproico. L'interazione ha avuto una rapida insorgenza. Siccome ai pazienti in studio erano state somministrate solo 4 dosi di doripenem, non può essere esclusa una ulteriore riduzione dei livelli di acido valproico in caso di una co-somministrazione più prolungata. Diminuzioni dei livelli di acido valproico sono state riportate anche quando questo è stato co-somministrato con altri agenti carbapenemici, provocando una diminuzione dei livelli di acido valproico pari al 60 – 100% in circa due giorni.

Devono perciò essere considerate terapie antibiotiche alternative o terapie antiepilettiche supplementari.

Probenecid compete con doripenem alla secrezione tubulare renale, riducendo la *clearance* renale di doripenem. In uno studio clinico d'interazione, dopo la co-somministrazione di probenecid, l'aumento medio dell'AUC di doripenem è stato del 75%. Pertanto, la co-somministrazione di probenecid e Doribax non è raccomandata. Non possono essere escluse interazioni con altri farmaci eliminati mediante secrezione tubulare renale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per doripenem sono disponibili dati clinici limitati relativi ad esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Doribax non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Allattamento

Non è noto se doripenem è escreto nel latte materno. In uno studio condotto nei ratti, è stato dimostrato che doripenem e il suo metabolita vengono trasferiti nel latte materno. È necessario decidere se continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere la terapia con Doribax, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Doribax per la madre.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici riguardanti effetti potenziali del trattamento con doripenem sulla fertilità maschile o femminile. L'iniezione endovenosa di doripenem non ha avuto eventi negativi sulla fertilità generale dei ratti maschi e femmine trattati o sullo sviluppo postnatale e sulla capacità riproduttiva della prole a dosi fino a 1 g/kg/giorno (basato sull'AUC, almeno uguale all'esposizione dell'uomo alla dose di 500 mg somministrata ogni 8 ore).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Doribax sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base delle reazioni avverse riportate, non si ritiene che Doribax incida sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di fase II e III, 3.142 pazienti adulti (di cui 1.817 trattati con Doribax) sono stati valutati per quanto riguarda il profilo di sicurezza. Nel 32% dei casi sono state osservate reazioni avverse dovute a Doribax 500 mg somministrato ogni 8 ore. In generale, la somministrazione di Doribax è stata interrotta a causa di reazioni avverse al farmaco nello 0,1% dei pazienti. Le reazioni avverse da farmaco che hanno comportato l'interruzione del trattamento con Doribax, sono state nausea (0,1%), diarrea (0,1%), prurito (0,1%), infezione micotica vulvovaginale (0,1%), aumento degli enzimi epatici (0,2%) ed eruzioni cutanee (0,2%). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea (10%), diarrea (9%) e nausea (8%).

Negli studi clinici di fase I, II e III il profilo di sicurezza in circa 500 pazienti che hanno ricevuto 1 g di Doribax ogni 8 ore con un tempo di infusione di 4 ore era in linea con il profilo di sicurezza dei pazienti che hanno ricevuto 500 mg ogni 8 ore.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da farmaco identificate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing con Doribax sono riportate qui di seguito per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite come

segue: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse da farmaco identificate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing con Doribax	
Infezioni e infestazioni	Comuni: candidiasi orale, infezione micotica vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comuni: trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni: reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4) Non noti: anafilassi (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Molto comuni: cefalea Non comuni: convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Comuni: flebite
Patologie gastrointestinali	Comuni: nausea, diarrea Non comuni: colite da <i>C. difficile</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comuni: aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni: prurito, eruzioni cutanee Non noti: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

#### 4.9 Sovradosaggio

In uno studio di Fase I in soggetti sani che stavano ricevendo doripenem 2 g per infusione della durata di 1 ora ogni 8 ore per 10-14 giorni, l'incidenza di rash è stata molto comune (5 soggetti su 8). Il rash si è risolto entro 10 giorni dopo aver interrotto la somministrazione di doripenem.

In caso di sovradosaggio, Doribax deve essere interrotto e si devono instaurare misure terapeutiche generali di supporto fino all'eliminazione renale del farmaco. Doribax può essere eliminato mediante terapia di sostituzione renale continua o emodialisi (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono disponibili dati sull'impiego di una di queste terapie per il trattamento del sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH04.

#### Meccanismo d'azione

Doripenem è un agente antibatterico carbapenemico sintetico.

Doripenem esercita la sua attività battericida inibendo la biosintesi della parete cellulare batterica. Doripenem blocca l'attività delle proteine leganti la penicillina (*penicillin-binding proteins* - PBP) essenziali multiple, il che si traduce nell'inibizione della sintesi della parete cellulare con conseguente morte cellulare.

*In vitro*, doripenem ha mostrato uno scarso potenziale ad antagonizzare o ad essere antagonizzato da altri agenti antibatterici.

È stata osservata un'attività additiva o una debole sinergia con amikacina e levofloxacina verso *Pseudomonas aeruginosa* e con daptomicina, linezolid, levofloxacina, e vancomicina verso i batteri gram-positivi.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Analogamente agli altri agenti antimicrobici beta-lattamici, negli studi preclinici di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) è stato dimostrato che il parametro che fornisce la migliore correlazione con l'efficacia è il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di doripenem rimangono superiori alle concentrazioni minime inibenti l'organismo infettante (%T>MIC). Le simulazioni di Monte Carlo sui risultati di sensibilità dei patogeni degli studi di fase III completati e sui dati di farmacocinetica della popolazione in studio, indicavano che l'obiettivo di un T>MIC (%) pari al 35% era stato raggiunto in più del 90% di pazienti affetti da polmonite nosocomiale, infezioni complicate delle vie urinarie e infezioni complicate intra-addominali, per tutti i gradi di funzionalità renale.

Il prolungamento del tempo d'infusione di doripenem fino a 4 ore massimizza il T>MIC (%) di una determinata dose e costituisce la base per scegliere infusioni della durata di 4 ore, in pazienti con polmonite nosocomiale, compresa la polmonite associata a ventilazione. In pazienti gravemente compromessi o in quelli con risposta immunitaria compromessa, una infusione della durata di 4 ore può essere più adatta quando la MIC di doripenem per i patogeni conosciuti o sospetti è stata dimostrata o è attesa essere > 0,5 mg/l, in modo da raggiungere un target del 50% di T>MIC in almeno il 95% dei pazienti (vedere paragrafo 4.2). Le simulazioni di Monte Carlo supportano l'impiego di infusioni da 500 mg per 4 ore, ogni 8 ore, nei soggetti con funzionalità renale normale in presenza di agenti patogeni con una MIC di doripenem ≤4 mg/l.

#### Meccanismi di resistenza

I meccanismi di resistenza batterica verso doripenem comprendono l'inattivazione del principio attivo mediante enzimi che idrolizzano i carbapenemi, le PBP mutanti, la ridotta permeabilità della membrana esterna e l'efflusso attivo. Doripenem è stabile all'idrolisi da parte della maggior parte di beta-lattamasi, incluse le penicillasi e le cefalosporinasi, prodotte da batteri gram-positivi e gram-negativi, eccezion fatta per le beta-lattamasi idrolizzanti i carbapenemi, relativamente rare. Specie resistenti ad altri carbapenemi in genere manifestano co-resistenza a doripenem. Gli stafilococchi meticillino-resistenti dovrebbero essere sempre considerati resistenti a doripenem. Come con gli altri agenti antimicrobici, compresi i carbapenemi, doripenem ha dimostrato di selezionare ceppi batterici resistenti.

#### Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) sono i seguenti:

Non specie-correlati	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
Stafilococchi	deduzione dal breakpoint di meticillina
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. diverso da <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
Enterococchi	“target inappropriato”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	evidenza insufficiente (IE)
Anaerobi	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l

#### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è opportuno disporre di informazioni locali sulle resistenze, in particolare in caso di trattamento di infezioni gravi. Laddove necessario, si dovrebbe richiedere la consulenza di un esperto, quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione.

Nell'Unione Europea sono stati segnalati cluster localizzati di infezioni, dovuti a organismi resistenti ai carbapenemici. Le informazioni che seguono forniscono solo una guida approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile o meno a doripenem.

**Specie comunemente sensibili:**

Aerobi gram-positivi

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (solo ceppi sensibili a meticillina)<sup>\*^</sup>

*Staphylococcus* spp. (solo ceppi sensibili a meticillina)<sup>^</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Streptococcus* spp.

Aerobi gram-negativi

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*<sup>\*</sup>

*Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>

*Escherichia coli*<sup>\*</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*<sup>\*</sup>

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella* spp.

*Serratia marcescens*

*Shigella* spp.

Anaerobi

*Bacteroides fragilis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides caccae*<sup>\*</sup>

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides uniformis*<sup>\*</sup>

*Bacteroides thetaiotaomicron*<sup>\*</sup>

*Bacteroides vulgatus*<sup>\*</sup>

*Bilophila wadsworthia*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*<sup>\*</sup>

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.

*Sutterella wadsworthensis*

**Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema:**

*Acinetobacter baumannii*<sup>\*</sup>

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*<sup>s+</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>\*</sup>

**Organismi a resistenza intrinseca:**

Aerobi gram-positivi

*Enterococcus faecium*

Aerobi gram-negativi

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

\* specie verso cui è stata dimostrata l'attività in studi clinici

<sup>s</sup> specie che evidenziano una sensibilità intrinseca intermedia

- + specie con una resistenza acquisita >50% in uno o più Stati Membri
- ^ tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti devono essere considerati come resistenti a doripenem

### Dati provenienti dagli studi clinici

#### *Polmonite associata a ventilazione*

Uno studio su 233 pazienti con VAP ad esordio tardivo, non è riuscito a dimostrare la non inferiorità sperimentale del trattamento di 7 giorni con doripenem (1 g ogni 8 ore con infusione della durata di 4 ore) rispetto a un trattamento di 10 giorni di imipenem/cilastina (1 g ogni 8 ore in infusione della durata di 1 ora). Inoltre, i pazienti sono stati autorizzati a ricevere terapie aggiuntive specifiche. Lo studio è stato interrotto precocemente sulla base delle raccomandazioni di un comitato indipendente di monitoraggio dei dati. Il tasso di guarigione clinica alla visita di fine trattamento al giorno 10 era numericamente inferiore per i soggetti nel braccio doripenem nell'analisi primaria microbiologica intent-to-treat (MITT) (45,6% contro 56,8%; 95% IC: -26,3%; 3,8%) e nelle analisi co-primarie microbiologicamente valutabili (ME) (49,1% [28/57] verso 66,1% [39/59]); 95% IC -34,7%; 0,8%). Il tasso di mortalità complessivo a 28 giorni era numericamente maggiore nei soggetti trattati con doripenem nell'analisi MITT (21,5% verso 14,8%; 95% IC: -5,0%; 18,5%). La differenza nel tasso di guarigione clinica tra doripenem verso imipenem/cilastatin era maggiore in pazienti con punteggio APACHE > 15 (16/45 [36%] verso 23/46 [50%]) ed in pazienti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] verso 6/10 [60%]).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-\infty}$  di doripenem nei soggetti sani, ricavati dagli studi clinici dopo la somministrazione di 500 mg per 1 ora, sono rispettivamente di circa 23  $\mu\text{g/ml}$  e 36  $\mu\text{g.h/ml}$ . La  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-\infty}$  di doripenem nei soggetti sani, ricavati dagli studi clinici dopo la somministrazione di 500 mg e 1 g per 4 ore, sono rispettivamente di circa 8  $\mu\text{g/ml}$  e 17  $\mu\text{g/ml}$  e di 34  $\mu\text{g.h/ml}$  e 68  $\mu\text{g.h/ml}$ . Non si è verificato accumulo di doripenem in soggetti con funzionalità renale normale dopo infusioni endovenose multiple di 500 mg o di 1 g, somministrati ogni 8 ore per 7-10 giorni.

La farmacocinetica di una singola dose di doripenem dopo una infusione di 4 ore in adulti con fibrosi cistica è in linea con quella degli adulti non affetti da fibrosi cistica. Studi adeguati e ben controllati per stabilire la sicurezza e l'efficacia di doripenem in pazienti con fibrosi cistica non sono stati condotti.

### Distribuzione

Il legame medio di doripenem alle proteine plasmatiche è stato di circa 8,1% ed è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) è di circa 16,8 l, analogo al volume dei liquidi extracellulari nell'uomo. Doripenem ha una buona penetrazione in molti fluidi e tessuti dell'organismo, come il tessuto uterino, il fluido retroperitoneale, il tessuto prostatico, il tessuto colecistico e l'urina.

### Biotrasformazione

Doripenem viene metabolizzato principalmente dalle deidropeptidasi-I in un metabolita ad anello aperto, microbiologicamente inattivo. Doripenem è sottoposto a un lieve metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP450) o non viene metabolizzato dallo stesso. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che doripenem non inibisce, né induce le attività delle isoforme clinicamente significative del CYP umano 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

### Eliminazione

Doripenem viene eliminato prevalentemente per via renale in forma immodificata. L'emivita plasmatica media di eliminazione di doripenem nei giovani adulti sani è di circa 1 ora e la *clearance* plasmatica è approssimativamente di 15,9 l/ora. La *clearance* renale media è di 10,3 l/ora. La rilevanza di questo valore, unitamente alla significativa riduzione dell'eliminazione di doripenem osservata con la co-somministrazione di probenecid, indica che doripenem è sottoposto a filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e riassorbimento. Nei giovani adulti, cui era stata somministrata una dose singola di 500 mg di Doribax, il 71% e il 15% della dose è stato riscontrato nelle urine rispettivamente come principio attivo immodificato e come metabolita ad anello aperto. Dopo somministrazione di una dose

singola di 500 mg di doripenem radiomarcato in giovani adulti sani, è stata riscontrata una radioattività inferiore all'1% nelle feci. Il profilo farmacocinetico di doripenem è lineare nell'intervallo di dose tra 500 mg e 2 g, quando somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora e tra 500 mg ed 1 g quando somministrato per infusione endovenosa della durata di 4 ore.

#### Compromissione renale

Dopo la somministrazione di una dose singola da 500 mg di Doribax, l'AUC di doripenem è aumentata di 1,6 volte, di 2,8 volte e di 5,1 volte nei soggetti rispettivamente affetti da compromissione renale di grado lieve (CrCl 51-79 ml/min), moderato (CrCl 31-50 ml/min) e grave (CrCl  $\leq$ 30 ml/min), rispetto ai soggetti sani della stessa età, con funzionalità renale normale (CrCl >80 ml/min). Ci si aspetta che l'AUC del metabolita ad anello aperto microbiologicamente inattivo (doripenem-M-1) sia considerevolmente aumentata in pazienti con compromissione renale grave rispetto ai soggetti sani.

L'aggiustamento della dose si rende necessario in pazienti affetti da compromissione renale di grado moderato e grave (vedere paragrafo 4.2).

L'aggiustamento della dose di Doribax è necessaria in pazienti che ricevono terapia di sostituzione renale continua (vedere paragrafo 4.2). In uno studio dove 12 soggetti con nefropatia allo stadio terminale hanno ricevuto una dose singola di 500 mg di doripenem con una infusione i.v. di 1 ora, l'esposizione sistemica a doripenem e doripenem-M-1 è aumentata rispetto ai soggetti sani. La quantità di doripenem e doripenem-M-1 rimossa durante le 12 ore della sessione CVVH è stata rispettivamente circa del 28% e 10% della dose; e durante la sessione di 12 ore del CVVHDF è stata rispettivamente all'incirca 21% e 8% della dose.

Le dosi raccomandate per i pazienti in terapia di sostituzione renale continua sono state sviluppate per ottenere una esposizione sistemica di doripenem simile ai soggetti con normale funzionalità renale che hanno ricevuto doripenem 500 mg con infusione di 1 ora, per mantenere le concentrazioni di doripenem sopra alla concentrazione minima inibente di 1 mg/ml per almeno il 35% dell'intervallo della dose, e per mantenere l'esposizione a doripenem e il metabolita doripenem-M-1 inferiore a quella osservata con l'infusione in 1 ora di 1 g di doripenem ogni 8 ore in soggetti sani. Queste raccomandazioni di dose sono state ricavate usando come modello soggetti con nefropatia allo stadio terminale che ricevevano terapia di sostituzione renale continua, e prende in considerazione il potenziale aumento nella *clearance* non-renale di carbapenemi in pazienti con insufficienza renale acuta comparata a pazienti con compromissione renale cronica.

Doripenem-M-1 ha avuto una eliminazione lenta nel gruppo di pazienti e la emivita (e AUC) non è stata determinata in modo soddisfacente. Pertanto, non si può escludere che l'esposizione ottenuta in pazienti che ricevono terapia di sostituzione renale continua sarà più alta di quella stimata e quindi superiore rispetto alle esposizioni al metabolita osservate con 1 ora di infusione di 1 g di doripenem ogni 8 ore in soggetti sani. Le conseguenze *in vivo* dell'aumento di esposizioni al metabolita non sono note così come mancano dati di attività farmacologica, eccetto per l'attività antimicrobiologica (vedere paragrafo 4.4). Se la dose di doripenem viene aumentata oltre la dose raccomandata per la terapia di sostituzione renale continua, l'esposizione sistemica del metabolita doripenem-M-1 viene ulteriormente aumentata. Le conseguenze cliniche all'esposizione a tali aumenti non sono conosciute.

L'esposizione sistemica a doripenem e a doripenem-M-1 è sostanzialmente aumentata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale trattati con emodialisi, rispetto ai soggetti sani. In uno studio clinico con sei pazienti affetti da nefropatia allo stadio terminale, cui è stata somministrata una dose singola di 500 mg di doripenem per infusione endovenosa, la concentrazione di doripenem e doripenem-M-1 eliminati durante la seduta di emodialisi di 4 ore è stata, rispettivamente all'incirca del 46% e 6% del dosaggio. Non ci sono sufficienti informazioni per formulare aggiustamenti della dose in pazienti in emodialisi intermittente o altri metodi di dialisi diversi dalla terapia di sostituzione renale continua (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

Non è stato determinato il profilo farmacocinetico di doripenem nei pazienti affetti da compromissione epatica. Poiché doripenem sembra non essere soggetto a metabolismo epatico, non si ritiene che il profilo farmacocinetico di doripenem venga modificato in caso di compromissione epatica.

### Anziani

L'impatto esercitato dall'età sulla farmacocinetica di doripenem è stato valutato in soggetti sani anziani di sesso maschile e femminile, con un'età compresa fra 66 e 84 anni. L'AUC di doripenem ha evidenziato un incremento del 49% nei pazienti anziani rispetto agli adulti giovani. Tali modifiche sono state attribuite principalmente alle modifiche della funzionalità renale, correlate all'età. Nei pazienti anziani, non occorre alcun aggiustamento della dose, eccezion fatta per i casi di compromissione renale di grado da moderato a grave (vedere paragrafo 4.2).

### Sesso

L'effetto del sesso sul profilo farmacocinetico di doripenem è stato valutato in uomini e donne sani. L'AUC di doripenem dei soggetti di sesso femminile era superiore a quella dei soggetti di sesso maschile del 13%. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso.

### Razza

L'effetto della razza sul profilo farmacocinetico di doripenem è stato valutato in uno studio di farmacocinetica di popolazione. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella *clearance* media di doripenem nei gruppi suddivisi per razza. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose in base alla razza.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e genotossicità. Tuttavia, a causa del disegno degli studi di tossicità condotti a dosi ripetute e delle differenze nella farmacocinetica negli animali e nell'uomo, l'esposizione continua dell'animale non è assicurata in questi studi.

Non è stata osservata tossicità riproduttiva negli studi effettuati nei ratti e nei conigli. Tuttavia, questi studi sono di scarsa rilevanza in quanto sono stati eseguiti con dosi giornaliere singole che risultano essere inferiori a 1/10 dell'esposizione giornaliera di doripenem negli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.3.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Conservazione delle soluzioni ricostituite: una volta ricostituita con acqua sterile per iniezioni o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), la sospensione di Doribax nel flaconcino può essere conservata per un massimo di 1 ora al di sotto dei 30°C, prima di essere trasferita e diluita nella sacca per infusione.

Dopo la diluizione nella sacca per infusione, le infusioni di Doribax conservate a temperatura ambiente o refrigerate, devono essere completate entro i tempi riportati nella tabella che segue:

Tempo in cui occorre completare la ricostituzione, la diluizione e l'infusione delle soluzioni di Doribax

Soluzione per infusione	Soluzione conservata a temperatura ambiente	Soluzione conservata in frigorifero (2°C - 8°C)
soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore *
+soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore *

\* Una volta prelevate dal frigorifero, le infusioni devono essere completate entro il tempo di stabilità a temperatura ambiente, a condizione che il tempo di refrigerazione totale, il tempo per raggiungere la temperatura ambiente e il tempo d'infusione non superino il tempo di stabilità in condizioni refrigerate.

+ la soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%) non deve essere usata per infusioni di durata superiore ad 1 ora.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per i tempi e le soluzioni riportate nella precedente tabella.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale e delle soluzioni per infusione, vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 20 ml.

Il medicinale è fornito in scatole di cartone contenenti 10 flaconcini.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è monouso.

Doribax deve essere ricostituito e successivamente ancora diluito prima di essere infuso.

##### Preparazione di una dose da 250 mg di soluzione per infusione utilizzando il flaconcino da 250 mg

1. Aggiungere al flaconcino da 250 mg, 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino ad ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.
3. Prelevare la sospensione con una siringa con ago e aggiungerla ad una sacca per infusione contenente 50 ml o 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare fino a completa dissoluzione. Infondere tutta questa soluzione per somministrare una dose di doripenem da 250 mg.

Le soluzioni per infusione di Doribax variano da soluzioni limpide e incolori a soluzioni limpide e leggermente giallognole. Le variazioni del colore entro questa gamma non incidono sulla potenza del medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

JanssenCilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doribax 500 mg polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 500 mg di doripenem.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione)

Polvere cristallina di colore da bianco a bianco sporco, leggermente giallognolo

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Doribax è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite nosocomiale (compresa la polmonite indotta da ventilazione)
- Infezioni complicate intra-addominali
- Infezioni complicate delle vie urinarie

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali relative all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose e la somministrazione raccomandate per infezione sono riportate nella seguente tabella:

Infezione	Dose	Frequenza	Tempo d'infusione
Polmonite nosocomiale, compresa polmonite associata a ventilazione	500 mg o 1 g*	ogni 8 ore	1 o 4 ore**
Infezione complicata intra-addominale	500 mg	ogni 8 ore	1 ora
Infezione complicata delle vie urinarie, compresa pielonefrite	500 mg	ogni 8 ore	1 ora

\* 1 g ogni 8 ore con un tempo di infusione di 4 ore può essere considerata in pazienti con clearance renale aumentata (in particolare in coloro con clearance della creatinina (CrCl)  $\geq$  150 ml/min) e/o in infezioni causate da batteri Gram-negativi non fermentanti (come *Pseudomonas spp.* ed *Acinetobacter spp.*). Questo regime di dose è basato sui dati PK/PD (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

\*\* Basandosi principalmente su considerazioni di farmacocinetica/farmacodinamica, un tempo di infusione di 4 ore potrebbe essere più adatto per infezione con patogeni meno sensibili (vedere paragrafo 5.1). Tale schema terapeutico deve essere tenuto in considerazione anche nelle infezioni particolarmente gravi.

#### *Durata del trattamento*

La durata abituale della terapia con doripenem varia da 5 a 14 giorni e dipende dalla gravità, dal sito dell'infezione, dall'agente patogeno e dalla risposta clinica del paziente. La durata abituale del trattamento per i pazienti con polmonite nosocomiale, compresa la polmonite associata a ventilazione, varia da 10 a 14 giorni e spesso è nella fascia superiore nei pazienti con infezione da batteri gram negativi non fermentanti (come *Pseudomonas spp.* ed *Acinetobacter spp.*) (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici, doripenem è stato somministrato per un periodo che arrivava a 14 giorni e non è stata stabilita la sicurezza di terapie di durata superiore. Dopo l'inizio del trattamento con doripenem per via endovenosa, una volta stabilito il miglioramento clinico, è possibile passare ad una appropriata terapia per via orale per completare il ciclo di trattamento.

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni di età)*

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani, ad eccezione dei casi di compromissione renale da moderata a grave (vedere di seguito *Compromissione renale* e paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve (cioè *clearance* della creatinina (CrCl) da > 50 a ≤ 80 ml/min), non occorre alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCl da ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la dose di doripenem deve essere di 250 mg ogni 8 ore (vedere paragrafo 6.6). Nei pazienti con compromissione renale grave (CrCl < 30 ml/min), la dose di doripenem deve essere di 250 mg ogni 12 ore (vedere paragrafo 6.6). Nei pazienti ai quali è stato prescritto con 1 g ogni 8 ore con un'infusione di 4 ore, la dose deve essere aggiustata in modo simile (compromissione renale moderata: 500 mg ogni 8 ore; compromissione renale grave: 500 mg ogni 12 ore).

Doribax deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale grave in quanto i dati derivanti dagli studi clinici sono limitati e ci si aspetta un aumento delle concentrazioni di doripenem e dei suoi metaboliti (doripenem-M-1) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Dose nei pazienti dializzati*

Le raccomandazioni per la dose e la somministrazione di Doribax in pazienti in terapia di sostituzione renale continua sono mostrate nella tabella seguente:

procedura	Percentuale Filtrazione Glomerulare	Dose	Frequenza	Tempo di Infusione <sup>a,b</sup>	Target conseguito (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	ogni 12 ore	4 ore	≤ 1 mg/l

CRRT: terapia di sostituzione renale continua; CVVH: emofiltrazione venovenosa continua; CVVHDF: emodiafiltrazione venovenosa continua; MIC: concentrazione minima inibente

<sup>a</sup> Per i pazienti con insufficienza renale acuta in trattamento con CRRT, è necessaria una infusione di 4 ore, prendendo in considerazione l'eventuale aumento nella clearance non-renale dei carbapenemi nei pazienti con insufficienza renale acuta.

<sup>b</sup> I pazienti con compromissione renale cronica con CRRT possono essere trattati con 1 o 4 ore di infusione. Basandosi principalmente su considerazioni PK/PD, una infusione di 4 ore potrebbe essere più adatta a massimizzare la percentuale di tempo durante l'intervallo di dose che la concentrazione plasmatica di doripenem supera la concentrazione minima inibente (%T ≥ MIC) (vedere paragrafo 5.1).

Le raccomandazioni sulla dose per patogeni con MIC ≥ 1 mg/ml non sono state stabilite per la terapia di sostituzione renale continua a causa del potenziale accumulo di doripenem e del metabolita doripenem-M-1. Per i pazienti sottoposti a terapia di sostituzione renale continua è consigliato un monitoraggio rigoroso della sicurezza, a causa dei limitati dati clinici e un aumento previsto dell'esposizione al metabolita doripenem-M-1 (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'insufficienza di dati non è possibile raccomandare aggiustamenti della dose per i pazienti in altre forme di dialisi.

#### *Compromissione epatica*

Non occorre alcun aggiustamento della dose.

#### *Pazienti pediatrici*

La sicurezza e l'efficacia di Doribax nei bambini fino ai 18 anni di età non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Doribax deve essere ricostituito e dunque ulteriormente diluito (vedere paragrafo 6.6), prima di essere somministrato mediante infusione endovenosa, per un periodo di una o quattro ore.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli altri agenti antibatterici carbapenemici

Ipersensibilità grave (ad esempio, reazione anafilattica, grave reazione cutanea) a ogni altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad esempio, penicilline o cefalosporine).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generale

La scelta di doripenem per trattare un singolo paziente deve tener conto dell'appropriatezza dell'uso di un agente antibatterico carbapenemico sulla base di fattori come la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenze ad altri agenti antibatterici e il rischio di selezionare batteri carbapenemici-resistenti.

La scelta degli antibiotici e della dose deve essere effettuata con cautela quando vengono trattati pazienti con polmonite associata a ventilazione ad esordio tardivo (> 5 giorni di ospedalizzazione) e in altri casi di polmonite nosocomiale in cui è sospettata o confermata una sensibilità diminuita degli agenti patogeni, come *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

L'uso concomitante di un aminoglicoside può essere indicato quando sono sospettate o confermate infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1).

#### Reazioni di ipersensibilità

In alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici si sono manifestate gravi reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità occasionalmente letali. Prima di iniziare la somministrazione di Doribax, è necessario eseguire un'attenta anamnesi storica sulle reazioni d'ipersensibilità ad altri principi attivi di questa classe di antibiotici o di altri antibiotici beta-lattamici. Doribax deve essere impiegato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di questo genere. In caso di reazione di ipersensibilità a doripenem, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e intraprendere le misure idonee. Gravi reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità necessitano di un trattamento di emergenza immediato.

#### Convulsioni

Sono state riportate convulsioni durante il trattamento con carbapenemici, incluso doripenem (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici con doripenem le convulsioni si sono verificate più comunemente in soggetti con disturbi pre-esistenti del sistema nervoso centrale (SNC) (es. ictus o storia clinica di convulsioni), funzione renale compromessa e a dosi maggiori di 500 mg.

#### Colite pseudomembranosa

Con la somministrazione di Doribax, è stata segnalata colite pseudomembranosa, causata da *Clostridium difficile*, con un range di gravità da lieve a potenzialmente letale. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di Doribax (vedere paragrafo 4.8).

#### Proliferazione di batteri con ridotta sensibilità

Analogamente ad altri antibiotici, la somministrazione di doripenem è stata associata alla comparsa e alla selezione di ceppi con ridotta sensibilità. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia. Se si manifesta una superinfezione, è necessario intraprendere le misure appropriate. L'uso prolungato di Doribax deve essere evitato.

#### Interazione farmacologica con acido valproico

L'uso concomitante di doripenem e acido valproico/sodio valproato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Polmonite causata dall' uso per inalazione

Quando Doribax è stato somministrato, a fini sperimentali, per inalazione, è insorta una polmonite. Pertanto doripenem non deve essere somministrato attraverso questa via.

#### Terapia di sostituzione renale continua

L'esposizione al metabolita doripenem-M-1 può essere aumentata nei pazienti in terapia di sostituzione renale continua a livelli in cui *in vivo* dati di sicurezza non sono disponibili. Il metabolita manca di attività farmacologica ma altri possibili effetti farmacologici non sono noti. Pertanto si consiglia un monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Descrizione della popolazione arruolata negli studi clinici

In due studi clinici condotti in pazienti affetti da polmonite nosocomiale (N=979), il 60% dei pazienti valutabili clinicamente e trattati con Doribax presentava una polmonite indotta da ventilazione (VAP). Di questi, il 50% ha avuto una VAP a esordio tardivo (inteso come insorgenza della patologia dopo cinque giorni di ventilazione meccanica), il 54% ha evidenziato un punteggio APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II >15 e il 32% ha ricevuto in concomitanza aminoglicosidi (il 76% per più di 3 giorni).

In due studi clinici condotti in pazienti con infezioni complicate intra-addominali (N=962), il più comune sito anatomico d'infezione nei pazienti microbiologicamente valutabili trattati con Doribax, è stata l'appendice (62%). Di questi, il 51% ha manifestato peritonite generalizzata al basale. Le altre fonti d'infezioni comprendevano perforazione del colon (20%), colecistite complicata (5%) e infezioni in altri siti (14%). L'11% presentava un punteggio APACHE II >10, il 9,5% presentava infezioni post-operatorie, il 27% aveva ascessi singoli o multipli intra-addominali e il 4% batteriemia concomitante al basale.

In due studi clinici di pazienti affetti da infezioni complicate delle vie urinarie (N=1179), il 52% dei pazienti microbiologicamente valutabili trattati con Doribax, presentava complicazioni alle vie urinarie inferiori, mentre il 48% presentava pielonefrite, di cui il 16% complicata. Nel complesso, il 54% dei pazienti presentava una complicazione persistente, il 9% una batteriemia concomitante e il 23% aveva un'infezione da uropatogeno resistente a levofloxacina, al basale.

L'esperienza in pazienti severamente immunocompromessi, che ricevevano terapia immunosoppressiva, e in pazienti con neutropenia grave è limitata in quanto questa popolazione di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici di fase III.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Doripenem è sottoposto a un lieve metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP450) o non viene metabolizzato dallo stesso. Sulla base degli studi *in vitro* non ci si aspetta che doripenem inibisca né induca le attività del CYP450. Pertanto, non si attendono interazioni farmacologiche correlate al CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

È stato dimostrato che la co-somministrazione di doripenem ed acido valproico causa una riduzione significativa dei livelli sierici di acido valproico al di sotto dell'intervallo terapeutico. I ridotti livelli di acido valproico possono portare ad un inadeguato controllo delle crisi epilettiche. In uno studio di interazione, le concentrazioni sieriche di acido valproico sono state marcatamente ridotte (AUC ridotta del 63%) a seguito della co-somministrazione di doripenem ed acido valproico. L'interazione ha avuto una rapida insorgenza. Siccome ai pazienti in studio erano state somministrate solo 4 dosi di doripenem, non può essere esclusa una ulteriore riduzione dei livelli di acido valproico in caso di una co-somministrazione più prolungata. Diminuzioni dei livelli di acido valproico sono state riportate anche quando questo è stato co-somministrato con altri agenti carbapenemici, provocando una diminuzione dei livelli di acido valproico pari al 60 – 100% in circa due giorni.

Devono perciò essere considerate terapie antibiotiche alternative o terapie antiepilettiche supplementari.

Probenecid compete con doripenem alla secrezione tubulare renale, riducendo la *clearance* renale di doripenem. In uno studio clinico d'interazione, dopo la co-somministrazione di probenecid, l'aumento medio dell'AUC di doripenem è stato del 75%. Pertanto, la co-somministrazione di probenecid e Doribax non è raccomandata. Non possono essere escluse interazioni con altri farmaci eliminati mediante secrezione tubulare renale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per doripenem sono disponibili dati clinici limitati relativi ad esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Doribax non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Allattamento

Non è noto se doripenem è escreto nel latte materno. In uno studio condotto nei ratti, è stato dimostrato che doripenem e il suo metabolita vengono trasferiti nel latte materno. È necessario decidere se continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere la terapia con Doribax, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Doribax per la madre.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici riguardanti effetti potenziali del trattamento con doripenem sulla fertilità maschile o femminile. L'iniezione endovenosa di doripenem non ha avuto eventi negativi sulla fertilità generale dei ratti maschi e femmine trattati o sullo sviluppo postnatale e sulla capacità riproduttiva della prole a dosi fino a 1 g/kg/giorno (basato sull'AUC, almeno uguale all'esposizione dell'uomo alla dose di 500 mg somministrata ogni 8 ore).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Doribax sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base delle reazioni avverse riportate, non si ritiene che Doribax incida sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di fase II e III, 3.142 pazienti adulti (di cui 1.817 trattati con Doribax) sono stati valutati per quanto riguarda il profilo di sicurezza. Nel 32% dei casi sono state osservate reazioni avverse dovute a Doribax 500 mg somministrato ogni 8 ore. In generale, la somministrazione di Doribax è stata interrotta a causa di reazioni avverse al farmaco nello 0,1% dei pazienti. Le reazioni avverse da farmaco che hanno comportato l'interruzione del trattamento con Doribax, sono state nausea (0,1%), diarrea (0,1%), prurito (0,1%), infezione micotica vulvovaginale (0,1%), aumento degli enzimi epatici (0,2%) ed eruzioni cutanee (0,2%). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea (10%), diarrea (9%) e nausea (8%).

Negli studi clinici di fase I, II e III il profilo di sicurezza in circa 500 pazienti che hanno ricevuto 1 g di Doribax ogni 8 ore con un tempo di infusione di 4 ore era in linea con il profilo di sicurezza dei pazienti che hanno ricevuto 500 mg ogni 8 ore.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da farmaco identificate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing con Doribax sono riportate qui di seguito per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite come

segue: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse da farmaco identificate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing con Doribax

Infezioni e infestazioni	Comuni: candidiasi orale, infezione micotica vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comuni: trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni: reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4) Non noti: anafilassi (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Molto comuni: cefalea Non comuni: convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Comuni: flebite
Patologie gastrointestinali	Comuni: nausea, diarrea Non comuni: colite da <i>C. difficile</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comuni: aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni: prurito, eruzioni cutanee Non noti: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

#### 4.9 Sovradosaggio

In uno studio di Fase I in soggetti sani che stavano ricevendo doripenem 2 g per infusione della durata di 1 ora ogni 8 ore per 10-14 giorni, l'incidenza di rash è stata molto comune (5 soggetti su 8). Il rash si è risolto entro 10 giorni dopo aver interrotto la somministrazione di doripenem.

In caso di sovradosaggio, Doribax deve essere interrotto e si devono instaurare misure terapeutiche generali di supporto fino all'eliminazione renale del farmaco. Doribax può essere eliminato mediante terapia di sostituzione renale continua o emodialisi (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono disponibili dati sull'impiego di una di queste terapie per il trattamento del sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH04.

#### Meccanismo d'azione

Doripenem è un agente antibatterico carbapenemico sintetico.

Doripenem esercita la sua attività battericida inibendo la biosintesi della parete cellulare batterica. Doripenem blocca l'attività delle proteine leganti la penicillina (*penicillin-binding proteins* - PBP) essenziali multiple, il che si traduce nell'inibizione della sintesi della parete cellulare con conseguente morte cellulare.

*In vitro*, doripenem ha mostrato uno scarso potenziale ad antagonizzare o ad essere antagonizzato da altri agenti antibatterici.

È stata osservata un'attività additiva o una debole sinergia con amikacina e levofloxacina verso *Pseudomonas aeruginosa* e con daptomicina, linezolid, levofloxacina, e vancomicina verso i batteri gram-positivi.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Analogamente agli altri agenti antimicrobici beta-lattamici, negli studi preclinici di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) è stato dimostrato che il parametro che fornisce la migliore correlazione con l'efficacia è il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di doripenem rimangono superiori alle concentrazioni minime inibenti l'organismo infettante (%T>MIC). Le simulazioni di Monte Carlo sui risultati di sensibilità dei patogeni degli studi di fase III completati e sui dati di farmacocinetica della popolazione in studio, indicavano che l'obiettivo di un T>MIC (%) pari al 35% era stato raggiunto in più del 90% di pazienti affetti da polmonite nosocomiale, infezioni complicate delle vie urinarie e infezioni complicate intra-addominali, per tutti i gradi di funzionalità renale.

Il prolungamento del tempo d'infusione di doripenem fino a 4 ore massimizza il T>MIC (%) di una determinata dose e costituisce la base per scegliere infusioni della durata di 4 ore, in pazienti con polmonite nosocomiale, compresa la polmonite associata a ventilazione. In pazienti gravemente compromessi o in quelli con risposta immunitaria compromessa, una infusione della durata di 4 ore può essere più adatta quando la MIC di doripenem per i patogeni conosciuti o sospetti è stata dimostrata o è attesa essere > 0,5 mg/l, in modo da raggiungere un target del 50% di T>MIC in almeno il 95% dei pazienti (vedere paragrafo 4.2). Le simulazioni di Monte Carlo supportano l'impiego di infusioni da 500 mg per 4 ore, ogni 8 ore, nei soggetti con funzionalità renale normale in presenza di agenti patogeni con una MIC di doripenem ≤4 mg/l.

### Meccanismi di resistenza

I meccanismi di resistenza batterica verso doripenem comprendono l'inattivazione del principio attivo mediante enzimi che idrolizzano i carbapenemi, le PBP mutanti, la ridotta permeabilità della membrana esterna e l'efflusso attivo. Doripenem è stabile all'idrolisi da parte della maggior parte di beta-lattamasi, incluse le penicillasi e le cefalosporinasi, prodotte da batteri gram-positivi e gram-negativi, eccezion fatta per le beta-lattamasi idrolizzanti i carbapenemi, relativamente rare. Specie resistenti ad altri carbapenemi in genere manifestano co-resistenza a doripenem. Gli stafilococchi meticillino-resistenti dovrebbero essere sempre considerati resistenti a doripenem. Come con gli altri agenti antimicrobici, compresi i carbapenemi, doripenem ha dimostrato di selezionare ceppi batterici resistenti.

### Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) sono i seguenti:

Non specie-correlati	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
Stafilococchi	deduzione dal breakpoint di meticillina
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. diverso da <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
Enterococchi	“target inappropriato”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	evidenza insufficiente (IE)
Anaerobi	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l

### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è opportuno disporre di informazioni locali sulle resistenze, in particolare in caso di trattamento di infezioni gravi. Laddove necessario, si dovrebbe richiedere la consulenza di un esperto, quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione.

Nell'Unione Europea sono stati segnalati cluster localizzati di infezioni, dovuti a organismi resistenti ai carbapenemici. Le informazioni che seguono forniscono solo una guida approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile o meno a doripenem.

**Specie comunemente sensibili:**

Aerobi gram-positivi

*Enterococcus faecalis*\*<sup>S</sup>

*Staphylococcus aureus* (solo ceppi sensibili a meticillina)\*<sup>^</sup>

*Staphylococcus* spp. (solo ceppi sensibili a meticillina)<sup>^</sup>

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus* spp.

Aerobi gram-negativi

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Haemophilus influenzae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella* spp.

*Serratia marcescens*

*Shigella* spp.

Anaerobi

*Bacteroides fragilis*\*

*Bacteroides caccae*\*

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides uniformis*\*

*Bacteroides thetaiotaomicron*\*

*Bacteroides vulgatus*\*

*Bilophila wadsworthia*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*\*

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.

*Sutterella wadsworthensis*

**Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema:**

*Acinetobacter baumannii*\*

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*<sup>S+</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*\*

**Organismi a resistenza intrinseca:**

Aerobi gram-positivi

*Enterococcus faecium*

Aerobi gram-negativi

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

- \* specie verso cui è stata dimostrata l'attività in studi clinici
- § specie che evidenziano una sensibilità intrinseca intermedia
- + specie con una resistenza acquisita >50% in uno o più Stati Membri
- ^ tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti devono essere considerati come resistenti a doripenem

### Dati provenienti dagli studi clinici

#### *Polmonite associata a ventilazione*

Uno studio su 233 pazienti con VAP ad esordio tardivo, non è riuscito a dimostrare la non inferiorità sperimentale del trattamento di 7 giorni con doripenem (1 g ogni 8 ore con infusione della durata di 4 ore) rispetto a un trattamento di 10 giorni di imipenem/cilastina (1 g ogni 8 ore in infusione della durata di 1 ora). Inoltre, i pazienti sono stati autorizzati a ricevere terapie aggiuntive specifiche. Lo studio è stato interrotto precocemente sulla base delle raccomandazioni di un comitato indipendente di monitoraggio dei dati. Il tasso di guarigione clinica alla visita di fine trattamento al giorno 10 era numericamente inferiore per i soggetti nel braccio doripenem nell'analisi primaria microbiologica intent-to-treat (MITT) (45,6% contro 56,8%; 95% IC: -26,3%; 3,8%) e nelle analisi co-primarie microbiologicamente valutabili (ME) (49,1% [28/57] verso 66,1% [39/59]); 95% IC -34,7%; 0,8%). Il tasso di mortalità complessivo a 28 giorni era numericamente maggiore nei soggetti trattati con doripenem nell'analisi MITT (21,5% verso 14,8%; 95% IC: -5,0%; 18,5%). La differenza nel tasso di guarigione clinica tra doripenem verso imipenem/cilastatin era maggiore in pazienti con punteggio APACHE > 15 (16/45 [36%] verso 23/46 [50%]) ed in pazienti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] verso 6/10 [60%]).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-\infty}$  di doripenem nei soggetti sani, ricavati dagli studi clinici dopo la somministrazione di 500 mg per 1 ora, sono rispettivamente di circa 23 µg/ml e 36 µg.h/ml. La  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-\infty}$  di doripenem nei soggetti sani, ricavati dagli studi clinici dopo la somministrazione di 500 mg e 1 g per 4 ore, sono rispettivamente di circa 8 µg/ml e 17 µg/ml e di 34 µg.h/ml e 68 µg.h/ml. Non si è verificato accumulo di doripenem in soggetti con funzionalità renale normale dopo infusioni endovenose multiple di 500 mg o di 1 g, somministrati ogni 8 ore per 7-10 giorni.

La farmacocinetica di una singola dose di doripenem dopo una infusione di 4 ore in adulti con fibrosi cistica è in linea con quella degli adulti non affetti da fibrosi cistica. Studi adeguati e ben controllati per stabilire la sicurezza e l'efficacia di doripenem in pazienti con fibrosi cistica non sono stati condotti.

### Distribuzione

Il legame medio di doripenem alle proteine plasmatiche è stato di circa 8,1% ed è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) è di circa 16,8 l, analogo al volume dei liquidi extracellulari nell'uomo. Doripenem ha una buona penetrazione in molti fluidi e tessuti dell'organismo, come il tessuto uterino, il fluido retroperitoneale, il tessuto prostatico, il tessuto colecistico e l'urina.

### Biotrasformazione

Doripenem viene metabolizzato principalmente dalle deidropeptidasi-I in un metabolita ad anello aperto, microbiologicamente inattivo. Doripenem è sottoposto a un lieve metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP450) o non viene metabolizzato dallo stesso. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che doripenem non inibisce, né induce le attività delle isoforme clinicamente significative del CYP umano 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

### Eliminazione

Doripenem viene eliminato prevalentemente per via renale in forma immodificata. L'emivita plasmatica media di eliminazione di doripenem nei giovani adulti sani è di circa 1 ora e la *clearance* plasmatica è approssimativamente di 15,9 l/ora. Le *clearance* renale media è di 10,3 l/ora. La rilevanza di questo valore, unitamente alla significativa riduzione dell'eliminazione di doripenem osservata con la co-somministrazione di probenecid, indica che doripenem è sottoposto a filtrazione glomerulare,

secrezione tubulare e riassorbimento. Nei giovani adulti, cui era stata somministrata una dose singola di 500 mg di Doribax, il 71% e il 15% della dose è stato riscontrato nelle urine rispettivamente come principio attivo immodificato e come metabolita ad anello aperto. Dopo somministrazione di una dose singola di 500 mg di doripenem radiomarcato in giovani adulti sani, è stata riscontrata una radioattività inferiore all'1% nelle feci. Il profilo farmacocinetico di doripenem è lineare nell'intervallo di dose tra 500 mg e 2 g, quando somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora e tra 500 mg ed 1 g quando somministrato per infusione endovenosa della durata di 4 ore.

#### Compromissione renale

Dopo la somministrazione di una dose singola da 500 mg di Doribax, l'AUC di doripenem è aumentata di 1,6 volte, di 2,8 volte e di 5,1 volte nei soggetti rispettivamente affetti da compromissione renale di grado lieve (CrCl 51-79 ml/min), moderato (CrCl 31-50 ml/min) e grave (CrCl  $\leq$ 30 ml/min), rispetto ai soggetti sani della stessa età, con funzionalità renale normale (CrCl >80 ml/min). Ci si aspetta che l'AUC del metabolita ad anello aperto microbiologicamente inattivo (doripenem-M-1) sia considerevolmente aumentata in pazienti con compromissione renale grave rispetto ai soggetti sani.

L'aggiustamento della dose si rende necessario in pazienti affetti da compromissione renale di grado moderato e grave (vedere paragrafo 4.2).

L'aggiustamento della dose di Doribax è necessaria in pazienti che ricevono terapia di sostituzione renale continua (vedere paragrafo 4.2). In uno studio dove 12 soggetti con nefropatia allo stadio terminale hanno ricevuto una dose singola di 500 mg di doripenem con una infusione i.v. di 1 ora, l'esposizione sistemica a doripenem e doripenem-M-1 è aumentata rispetto ai soggetti sani. La quantità di doripenem e doripenem-M-1 rimossa durante le 12 ore della sessione CVVH è stata rispettivamente circa del 28% e 10% della dose; e durante la sessione di 12 ore del CVVHDF è stata rispettivamente all'incirca 21% e 8% della dose.

Le dosi raccomandate per i pazienti in terapia di sostituzione renale continua sono state sviluppate per ottenere una esposizione sistemica di doripenem simile ai soggetti con normale funzionalità renale che hanno ricevuto doripenem 500 mg con infusione di 1 ora, per mantenere le concentrazioni di doripenem sopra alla concentrazione minima inibente di 1 mg/ml per almeno il 35% dell'intervallo della dose, e per mantenere l'esposizione a doripenem e il metabolita doripenem-M-1 inferiore a quella osservata con l'infusione in 1 ora di 1 g di doripenem ogni 8 ore in soggetti sani. Queste raccomandazioni di dose sono state ricavate usando come modello soggetti con nefropatia allo stadio terminale che ricevevano terapia di sostituzione renale continua, e prende in considerazione il potenziale aumento nella *clearance* non-renale di carbapenemi in pazienti con insufficienza renale acuta comparata a pazienti con compromissione renale cronica.

Doripenem-M-1 ha avuto una eliminazione lenta nel gruppo di pazienti e la emivita (e AUC) non è stata determinata in modo soddisfacente. Pertanto, non si può escludere che l'esposizione ottenuta in pazienti che ricevono terapia di sostituzione renale continua sarà più alta di quella stimata e quindi superiore rispetto alle esposizioni al metabolita osservate con 1 ora di infusione di 1 g di doripenem ogni 8 ore in soggetti sani. Le conseguenze *in vivo* dell'aumento di esposizioni al metabolita non sono note così come mancano dati di attività farmacologica, eccetto per l'attività antimicrobiologica (vedere paragrafo 4.4). Se la dose di doripenem viene aumentata oltre la dose raccomandata per la terapia di sostituzione renale continua, l'esposizione sistemica del metabolita doripenem-M-1 viene ulteriormente aumentata. Le conseguenze cliniche all'esposizione a tali aumenti non sono conosciute.

L'esposizione sistemica a doripenem e a doripenem-M-1 è sostanzialmente aumentata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale trattati con emodialisi, rispetto ai soggetti sani. In uno studio clinico con sei pazienti affetti da nefropatia allo stadio terminale, cui è stata somministrata una dose singola di 500 mg di doripenem per infusione endovenosa, la concentrazione di doripenem e doripenem-M-1 eliminati durante la seduta di emodialisi di 4 ore è stata, rispettivamente all'incirca del 46% e 6% del dosaggio. Non ci sono sufficienti informazioni per formulare aggiustamenti della dose in pazienti in emodialisi intermittente o altri metodi di dialisi diversi dalla terapia di sostituzione renale continua (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

Non è stato determinato il profilo farmacocinetico di doripenem nei pazienti affetti da compromissione epatica. Poiché doripenem sembra non essere soggetto a metabolismo epatico, non si ritiene che il profilo farmacocinetico di doripenem venga modificato in caso di compromissione epatica.

#### Anziani

L'impatto esercitato dall'età sulla farmacocinetica di doripenem è stato valutato in soggetti sani anziani di sesso maschile e femminile, con un'età compresa fra 66 e 84 anni. L'AUC di doripenem ha evidenziato un incremento del 49% nei pazienti anziani rispetto agli adulti giovani. Tali modifiche sono state attribuite principalmente alle modifiche della funzionalità renale, correlate all'età. Nei pazienti anziani, non occorre alcun aggiustamento della dose, eccezion fatta per i casi di compromissione renale di grado da moderato a grave (vedere paragrafo 4.2).

#### Sesso

L'effetto del sesso sul profilo farmacocinetico di doripenem è stato valutato in uomini e donne sani. L'AUC di doripenem dei soggetti di sesso femminile era superiore a quella dei soggetti di sesso maschile del 13%. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso.

#### Razza

L'effetto della razza sul profilo farmacocinetico di doripenem è stato valutato in uno studio di farmacocinetica di popolazione. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella *clearance* media di doripenem nei gruppi suddivisi per razza. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose in base alla razza.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e genotossicità. Tuttavia, a causa del disegno degli studi di tossicità condotti a dosi ripetute e delle differenze nella farmacocinetica negli animali e nell'uomo, l'esposizione continua dell'animale non è assicurata in questi studi.

Non è stata osservata tossicità riproduttiva negli studi effettuati nei ratti e nei conigli. Tuttavia, questi studi sono di scarsa rilevanza in quanto sono stati eseguiti con dosi giornaliere singole che risultano essere inferiori a 1/10 dell'esposizione giornaliera di doripenem negli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.3.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Conservazione delle soluzioni ricostituite: una volta ricostituita con acqua sterile per iniezioni o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), la sospensione di Doribax nel flaconcino può essere conservata per un massimo di 1 ora al di sotto dei 30°C, prima di essere trasferita e diluita nella sacca per infusione.

Dopo la diluizione nella sacca per infusione, le infusioni di Doribax conservate a temperatura ambiente o refrigerate, devono essere completate entro i tempi riportati nella tabella che segue:

Tempo in cui occorre completare la ricostituzione, la diluizione e l'infusione delle soluzioni di Doribax

Soluzione per infusione	Soluzione conservata a temperatura ambiente	Soluzione conservata in frigorifero (2°C - 8°C)
soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore *
+soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore *

\* Una volta prelevate dal frigorifero, le infusioni devono essere completate entro il tempo di stabilità a temperatura ambiente, a condizione che il tempo di refrigerazione totale, il tempo per raggiungere la temperatura ambiente e il tempo d'infusione non superino il tempo di stabilità in condizioni refrigerate.

+ la soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%) non deve essere usata per infusioni di durata superiore ad 1 ora.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per i tempi e le soluzioni riportate nella precedente tabella.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale e delle soluzioni per infusione, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 20 ml.

Il medicinale è fornito in scatole di cartone contenenti 10 flaconcini.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ogni flaconcino è monouso.

Doribax deve essere ricostituito e successivamente ancora diluito prima di essere infuso.

##### Preparazione di una soluzione per infusione da 500 mg utilizzando il flaconcino da 500 mg

1. Aggiungere al flaconcino da 500 mg, 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino a ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.
3. Prelevare la sospensione con una siringa e aggiungerla ad una sacca per infusione da 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare per completare la dissoluzione. Infondere tutta la soluzione per somministrare una dose di doripenem da 500 mg.

##### Preparazione di una soluzione per infusione da 250 mg utilizzando il flaconcino da 500 mg

1. Aggiungere al flaconcino da 500 mg, 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino a ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.

3. Prelevare la sospensione con una siringa e aggiungerla ad una sacca per infusione da 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare per completare la dissoluzione.
4. Prelevare 55 ml di questa soluzione dalla sacca per infusione ed eliminarla. Infondere tutta la soluzione rimanente per somministrare una dose di doripenem da 250 mg.

Le soluzioni per infusione di Doribax variano da soluzioni limpide e incolori a soluzioni limpide e leggermente giallognole. Le variazioni del colore entro questa gamma non incidono sulla potenza del medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

JanssenCilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non pertinente

### **• Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doribax 250 mg polvere per soluzione per infusione  
doripenem

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 250 mg di doripenem.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione per infusione  
10 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Solo monouso

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doribax 250 mg polvere per infusione  
doripenem

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 250 mg di doripenem (come monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 mg

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso EV

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Solo monouso

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doribax 500 mg polvere per soluzione per infusione  
doripenem

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 500 mg di doripenem.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione per infusione  
10 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Solo monouso

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doribax 500 mg polvere per infusione  
doripenem

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 500 mg di doripenem (come monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

500 mg

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso EV

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Solo monouso

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/467/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Doribax 250 mg polvere per soluzione per infusione doripenem

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, tra cui effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Doribax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Doribax
3. Come usare Doribax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Doribax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Doribax e a cosa serve

Doribax contiene la sostanza attiva doripenem. Questo medicinale è un antibiotico che agisce distruggendo diversi tipi di batteri (germi) che causano infezioni in varie parti del corpo.

Doribax è impiegato per il trattamento negli adulti delle seguenti infezioni:

- Polmonite (un grave tipo d'infezione del torace o del polmone), che lei può contrarre in ospedale o in una struttura analoga e che include la polmonite dovuta all'applicazione di una macchina che l'aiuta a respirare.
- Infezioni complicate della regione attorno allo stomaco (infezioni addominali).
- Infezioni complicate delle vie urinarie, comprese infezioni renali e infezioni che si sono estese alla circolazione sanguigna.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Doribax

##### Non usi Doribax:

- Se è allergico a doripenem.
- Se è allergico ad altri antibiotici come la penicillina, le cefalosporine o i carbapenemi (che sono usati per il trattamento di diverse infezioni) perché può essere allergico anche a Doribax.

Non usi questo medicinale se una qualsiasi delle condizioni riportate in precedenza può riguardare lei. Se non è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere, prima di prendere Doribax.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Doribax, e se ha:

- Problemi renali. È possibile che il medico riduca la dose di Doribax.
- Diarrea. È importante che informi il medico se ha diarrea con la presenza di sangue prima, durante o dopo il trattamento con Doribax, poiché può essere affetto da una condizione nota con il nome di colite (infiammazione dell'intestino). **Non assuma nessun farmaco per il trattamento della diarrea senza prima averne parlato al medico.**
- Disturbi del sistema nervoso centrale come ictus o storia di convulsioni. Sono state riportate convulsioni durante il trattamento con Doribax ed antibiotici che agiscono in maniera simile a Doribax.

Mentre gli antibiotici, Doribax compreso, distruggono determinati batteri, è possibile che altri batteri e funghi continuino ad avere una proliferazione superiore alla norma, che viene chiamata proliferazione eccessiva. Il medico effettuerà un monitoraggio per individuare un'eventuale proliferazione eccessiva, sottoponendola al relativo trattamento, se necessario.

Doribax non deve essere inalato in quanto potrebbe causare infiammazione del polmone (polmonite).

### **Bambini e adolescenti**

Doribax non deve essere somministrato a bambini o adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) in quanto non ci sono sufficienti informazioni per essere sicuri che Doribax possa essere usato in modo sicuro nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Doribax**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o i farmaci erboristici. Informi il medico se sta assumendo:

- **acido valproico o sodio valproato** (usato per il trattamento di epilessia, disturbi bipolari, emicrania o schizofrenia)
- **probenecid** (usato per il trattamento della gotta o di alti livelli di acido urico nel sangue). Il medico deciderà se lei deve assumere Doribax in associazione a questi medicinali.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare Doribax:

- Se è in gravidanza o crede di esserlo. Il medico deciderà se deve usare Doribax.
- Se sta allattando o se ha intenzione di farlo. È possibile che piccole quantità di questo farmaco passino nel latte materno, con un effetto sul bambino. Quindi il medico deciderà se deve usare Doribax durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Doribax non sembra aver effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

## **3. Come usare Doribax**

### **Quanto Doribax viene somministrato**

- Sarà il medico a decidere di quanto Doribax ha bisogno e per quanto tempo.

### **Adulti (comprese le persone di età superiore a 65 anni)**

- La dose normale è di 500 mg ogni 8 ore. Ogni dose viene somministrata per un periodo di un'ora o di quattro ore.
- La durata del trattamento è solitamente di 5-14 giorni.
- Se lei ha problemi renali, il medico potrebbe ridurre la dose di Doribax a 250 mg somministrata per un periodo di un'ora o di quattro ore ogni 8 o 12 ore.

### **Come viene somministrato Doribax**

- Doribax sarà preparato e somministrato da un medico o un infermiere mediante iniezione lenta in vena, della durata da una a quattro ore (si chiama infusione endovenosa o "fleboclisi").

### **Se usa più Doribax di quanto deve**

I sintomi di sovradosaggio possono includere eruzione cutanea. Se teme che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di Doribax, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se una dose di Doribax è stata dimenticata**

Se teme di aver dimenticato una dose di Doribax, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. È importante che riceva il trattamento con Doribax finché il medico lo ritiene necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Gravi effetti indesiderati**

**Informi immediatamente il medico se compare uno qualsiasi di questi effetti indesiderati in quanto potrebbe essere necessario un trattamento clinico d'urgenza:**

- Gonfiore improvviso di labbra, viso, gola o lingua, una eruzione cutanea, problemi di deglutizione o respirazione. Questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilassi) e può essere pericolosa per la vita.
- Reazioni cutanee gravi, accompagnate da rash diffuso con desquamazione della cute e vescicolazione delle mucose della bocca, occhi e genitali (necrolisi tossica epidermica o sindrome di Stevens-Johnson).
- Diarrea con comparsa di sangue prima, durante o dopo il suo trattamento con Doribax. (colite da *Clostridium difficile*)

##### **Altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati molto comuni** (interessano più di 1 utilizzatore su 10):

- Mal di testa

**Effetti indesiderati comuni** (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 100):

- Eruzioni cutanee, prurito od orticaria
- Diarrea.
- Sensazione di malessere (nausea)
- Reazioni cutanee, nel punto in cui l'iniezione (infusione endovenosa o "fleboclisi") entra nella vena (flebite)
- Infezioni fungine (mughetto) nella bocca e nella vagina
- Aumento del livello di alcuni enzimi epatici nel sangue.

**Effetti indesiderati non comuni** (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 1.000):

- Riduzione del numero delle piastrine, che può aumentare il rischio di lividi e sanguinamento
- Riduzione del numero di globuli bianchi, che può aumentare il rischio di infezioni
- Convulsioni

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **5. Come conservare Doribax**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino. I primi due numeri indicano il mese. I successivi quattro numeri indicano l'anno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Doribax

- Il principio attivo è doripenem. Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 250 mg di doripenem.

### Descrizione dell'aspetto di Doribax e contenuto della confezione

Doribax è una polvere cristallina di colore da bianco a bianco sporco leggermente giallognolo, contenuta in una flaconcino di vetro. Doribax è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

#### Produttore

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

#### España

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

#### Portugal

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

Ogni flaconcino è monouso.

Doribax deve essere ricostituito e successivamente ancora diluito prima di essere infuso.

**Preparazione di una dose da 250 mg di soluzione per infusione utilizzando il flaconcino da 250 mg**

1. Aggiungere al flaconcino da 250 mg, 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino ad ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.
3. Prelevare la sospensione con una siringa con ago e aggiungerla ad una sacca per infusione contenente 50 ml o 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare fino a completa dissoluzione. Infondere tutta questa soluzione per somministrare una dose di doripenem da 250 mg.

Le soluzioni per infusione di Doribax variano da soluzioni limpide e incolori a soluzioni limpide e leggermente giallognole. Le variazioni del colore entro questa gamma non incidono sulla potenza del medicinale.

### Conservazione delle soluzioni ricostituite

Una volta ricostituita con acqua sterile per iniezioni o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), la sospensione di Doribax nel flaconcino può essere conservata per un massimo di 1 ora al di sotto dei 30°C, prima di essere trasferita e diluita nella sacca per infusione.

Dopo la diluizione nella sacca per infusione, le infusioni di Doribax conservate a temperatura ambiente o refrigerate devono essere completate entro i tempi riportati nella tabella che segue:

#### Tempo in cui occorre completare la ricostituzione, la diluizione e l'infusione delle soluzioni di Doribax

Soluzione per infusione	Soluzione conservata a temperatura ambiente	Soluzione conservata in frigorifero (2°C - 8°C)
soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore *
+ soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore *

\* Una volta prelevate dal frigorifero, le infusioni devono essere completate entro il tempo di stabilità a temperatura ambiente, a condizione che il tempo di refrigerazione totale, il tempo per raggiungere la temperatura ambiente e il tempo d'infusione non superino il tempo di stabilità della refrigerazione.

+ la soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%) non deve essere usata per infusioni della durata superiore ad 1 ora.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per i tempi e le soluzioni riportate nella precedente tabella.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Doribax 500 mg polvere per soluzione per infusione doripenem

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, tra cui effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Doribax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Doribax
3. Come usare Doribax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Doribax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Doribax e a cosa serve

Doribax contiene la sostanza attiva doripenem. Questo medicinale è un antibiotico che agisce distruggendo diversi tipi di batteri (germi) che causano infezioni in varie parti del corpo.

Doribax è impiegato per il trattamento negli adulti delle seguenti infezioni:

- Polmonite (un grave tipo d'infezione del torace o del polmone), che lei può contrarre in ospedale o in una struttura analoga e che include la polmonite dovuta all'applicazione di una macchina che l'aiuta a respirare.
- Infezioni complicate della regione attorno allo stomaco (infezioni addominali).
- Infezioni complicate delle vie urinarie, comprese infezioni renali e infezioni che si sono estese alla circolazione sanguigna.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Doribax

##### Non usi Doribax:

- Se è allergico a doripenem.
- Se è allergico ad altri antibiotici come la penicillina, le cefalosporine o i carbapenemi (che sono usati per il trattamento di diverse infezioni) perché può essere allergico anche a Doribax.

Non usi questo medicinale se una qualsiasi delle condizioni riportate in precedenza può riguardare lei. Se non è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere, prima di prendere Doribax.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Doribax, e se ha:

- Problemi renali. È possibile che il medico riduca la dose di Doribax.
- Diarrea. È importante che informi il medico se ha diarrea con la presenza di sangue prima, durante o dopo il trattamento con Doribax, poiché può essere affetto da una condizione nota con il nome di colite (infiammazione dell'intestino). **Non assuma nessun farmaco per il trattamento della diarrea senza prima averne parlato al medico.**
- Disturbi del sistema nervoso centrale come ictus o storia di convulsioni. Sono state riportate convulsioni durante il trattamento con Doribax ed antibiotici che agiscono in maniera simile a Doribax.

Mentre gli antibiotici, Doribax compreso, distruggono determinati batteri, è possibile che altri batteri e funghi continuino ad avere una proliferazione superiore alla norma, che viene chiamata proliferazione eccessiva. Il medico effettuerà un monitoraggio per individuare un'eventuale proliferazione eccessiva, sottoponendola al relativo trattamento, se necessario.

Doribax non deve essere inalato in quanto potrebbe causare infiammazione del polmone (polmonite).

### **Bambini e adolescenti**

Doribax non deve essere somministrato a bambini o adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) in quanto non ci sono sufficienti informazioni per essere sicuri che Doribax possa essere usato in modo sicuro nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Doribax**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o i farmaci erboristici. Informi il medico se sta assumendo:

- **acido valproico o sodio valproato** (usato per il trattamento di epilessia, disturbi bipolari, emicrania o schizofrenia)
- **probenecid** (usato per il trattamento della gotta o di alti livelli di acido urico nel sangue). Il medico deciderà se lei deve assumere Doribax in associazione a questi medicinali.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare Doribax:

- Se è in gravidanza o crede di esserlo. Il medico deciderà se deve usare Doribax.
- Se sta allattando o se ha intenzione di farlo. È possibile che piccole quantità di questo farmaco passino nel latte materno, con un effetto sul bambino. Quindi il medico deciderà se deve usare Doribax durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Doribax non sembra aver effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

## **3. Come usare Doribax**

### **Quanto Doribax viene somministrato**

- Sarà il medico a decidere di quanto Doribax ha bisogno e per quanto tempo.

### **Adulti (comprese le persone di età superiore a 65 anni)**

- La dose normale è di 500 mg ogni 8 ore. Ogni dose viene somministrata per un periodo di un'ora o di quattro ore.
- La durata del trattamento è solitamente di 5-14 giorni.
- Se lei ha problemi renali, il medico potrebbe ridurre la dose di Doribax a 250 mg somministrata per un periodo di un'ora o di quattro ore ogni 8 o 12 ore.

### **Come viene somministrato Doribax**

- Doribax sarà preparato e somministrato da un medico o un infermiere mediante iniezione lenta in vena, della durata da una a quattro ore (si chiama infusione endovenosa o "fleboclisi").

### **Se usa più Doribax di quanto deve**

I sintomi di sovradosaggio possono includere eruzione cutanea. Se teme che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di Doribax, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se una dose di Doribax è stata dimenticata**

Se teme di aver dimenticato una dose di Doribax, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. È importante che riceva il trattamento con Doribax finché il medico lo ritiene necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Gravi effetti indesiderati**

**Informi immediatamente il medico se compare uno qualsiasi di questi effetti indesiderati in quanto potrebbe essere necessario un trattamento clinico d'urgenza:**

- Gonfiore improvviso di labbra, viso, gola o lingua, una eruzione cutanea, problemi di deglutizione o respirazione. Questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilassi) e può essere pericolosa per la vita.
- Reazioni cutanee gravi, accompagnate da rash diffuso con desquamazione della cute e vescicolazione delle mucose della bocca, occhi e genitali (necrolisi tossica epidermica o sindrome di Stevens-Johnson).
- Diarrea con comparsa di sangue prima, durante o dopo il suo trattamento con Doribax. (colite da *Clostridium difficile*)

##### **Altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati molto comuni** (interessano più di 1 utilizzatore su 10):

- Mal di testa

**Effetti indesiderati comuni** (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 100):

- Eruzioni cutanee, prurito od orticaria
- Diarrea. - Sensazione di malessere (nausea)
- Reazioni cutanee, nel punto in cui l'iniezione (infusione endovenosa o "fleboclisi") entra nella vena (flebite)
- Infezioni fungine (mughetto) nella bocca e nella vagina
- Aumento del livello di alcuni enzimi epatici nel sangue.

**Effetti indesiderati non comuni** (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 1.000):

- Riduzione del numero delle piastrine, che può aumentare il rischio di lividi e sanguinamento
- Riduzione del numero di globuli bianchi, che può aumentare il rischio di infezioni
- Convulsioni

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **5. Come conservare Doribax**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino. I primi due numeri indicano il mese. I successivi quattro numeri indicano l'anno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Doribax**

- Il principio attivo è doripenem. Ogni flaconcino contiene doripenem monoidrato equivalente a 500 mg di doripenem.

### **Descrizione dell'aspetto di Doribax e contenuto della confezione**

Doribax è una polvere cristallina di colore da bianco a bianco sporco leggermente giallognolo, contenuta in una flaconcino di vetro. Doribax è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

#### **Produttore**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

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

#### **Portugal**

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

#### **France**

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

#### **România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**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

**Κόπος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

Ogni flaconcino è monouso.

Doribax deve essere ricostituito e successivamente ancora diluito prima di essere infuso.

**Preparazione di una soluzione per infusione da 500 mg utilizzando il flaconcino da 500 mg**

1. Aggiungere al flaconcino da 500 mg 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino a ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.
3. Prelevare la sospensione con una siringa e aggiungerla ad una sacca per infusione da 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare per completare la dissoluzione. Infondere tutta la soluzione per somministrare una dose di doripenem da 500 mg.

**Preparazione di una soluzione per infusione da 250 mg utilizzando il flaconcino da 500 mg**

1. Aggiungere al flaconcino da 500 mg, 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e agitarla fino a ottenere una sospensione.
2. Ispezionare la sospensione per individuare eventuali corpi estranei. Nota: la sospensione non deve essere infusa direttamente.
3. Prelevare la sospensione con una siringa e aggiungerla ad una sacca per infusione da 100 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%), quindi miscelare per completare la dissoluzione.
4. Prelevare 55 ml di questa soluzione dalla sacca per infusione ed eliminarla. Infondere tutta la soluzione rimanente per somministrare una dose di doripenem da 250 mg.

Le soluzioni per infusione di Doribax variano da soluzioni limpide e incolori a soluzioni limpide e leggermente giallognole. Le variazioni del colore entro questa gamma non incidono sulla potenza del medicinale.

#### **Conservazione delle soluzioni ricostituite**

Una volta ricostituita con acqua sterile per iniezioni o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), la sospensione di Doribax nel flaconcino può essere conservata per un massimo di 1 ora al di sotto dei 30°C, prima di essere trasferita e diluita nella sacca per infusione.

Dopo la diluizione nella sacca per infusione, le infusioni di Doribax conservate a temperatura ambiente o refrigerate devono essere completate entro i tempi riportati nella tabella che segue:

#### **Tempo in cui occorre completare la ricostituzione, la diluizione e l'infusione delle soluzioni di Doribax**

Soluzione per infusione	Soluzione conservata a temperatura ambiente	Soluzione conservata in frigorifero (2°C - 8°C)
soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	12 ore	72 ore *
+ soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%)	4 ore	24 ore *

- \* Una volta prelevate dal frigorifero, le infusioni devono essere completate entro il tempo di stabilità a temperatura ambiente, a condizione che il tempo di refrigerazione totale, il tempo per raggiungere la temperatura ambiente e il tempo d'infusione non superino il tempo di stabilità della refrigerazione.
- + la soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/ml (5%) non deve essere usata per infusioni della durata superiore ad 1 ora.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per i tempi e le soluzioni riportate nella precedente tabella.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.