

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Doribax 250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 250 mg doripenem.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske).

Hvidt, offwhite eller let gulligt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Doribax er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1) hos voksne:

- Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni
- Kompliserede intraabdominale infektioner
- Kompliserede urinvejsinfektioner

De officielle retningslinjer for korrekt brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis og indgivelsesmåde ved infektion er vist i følgende tabel:

Infektion	Dosis	Frekvens	Infusionstid
Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni	500 mg eller 1 g*	hver 8. time	1 eller 4 timer**
Kompliseret intraabdominal infektion	500 mg	hver 8. time	1 time
Kompliseret urinvejsinfektion, herunder pyelonefritis	500 mg	hver 8. time	1 time

* 1 g hver 8. time som 4 timers infusion kan overvejes hos patienter med forhøjet renal clearance (især patienter med kreatininclearance (CrCl) > 150 ml/min) og/eller ved infektioner, der skyldes non-fermenterende gramnegative patogener (såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Dette doseringsregime er baseret på farmakokinetiske/farmakodynamiske data (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

** Hovedsageligt baseret på farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser kan en infusion af 4 timers varighed være mere hensigtsmæssig ved infektion med mindre følsomme patogener (se pkt. 5.1). Dette doseringsregime bør også overvejes ved særligt alvorlige infektioner.

Behandlingsvarighed

Den sædvanlige behandlingsvarighed med doripenem er mellem 5 og 14 dage og bør baseres på sværhedsgrad, infektionssted, det inficerende patogen og patientens kliniske respons. Den sædvanlige behandlingsvarighed hos patienter med nosokomial pneumoni inklusive respiratorassocieret pneumoni er 10-14 dage og ofte i det øverste område af intervallet hos patienter, der er inficeret med non-fermenterende gramnegative patogener (såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (se pkt 5.1).

I kliniske studier blev der givet doripenem i op til 14 dage. Der er ikke foretaget studier af sikkerheden ved længere behandlingsvarighed. Så snart der er opnået en klinisk forbedring efter påbegyndt intravenøs behandling med doripenem, kan der skiftes til passende oral behandling for at fuldende behandlingsforløbet.

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig undtagen i tilfælde af moderat til svært nedsat nyrefunktion (se afsnittet *Nedsat nyrefunktion* nedenfor samt pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance (CrCl) > 50 til ≤ 80 ml/min).

Til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl $\geq 30 - \leq 50$ ml/min) gives 250 mg doripenem hver 8. time (se pkt. 6.6). Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) gives 250 mg doripenem hver 12. time (se pkt. 6.6). Til patienter, der har fået ordineret 1 g hver 8. time som 4 timers infusion, skal dosis justeres tilsvarende (ved moderat nedsat nyrefunktion til 500 mg hver 8. time; ved svært nedsat nyrefunktion til 500 mg hver 12. time).

Doribax bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af begrænsede kliniske data og en forventet forhøjet eksponering for doripenem og dets metabolit (doripenem-M-1) (se pkt. 5.2).

Dosis til dialysepatienter

Anbefalinger til dosering og administration af Doribax til patienter, der er i kontinuerlig renal substitutionsterapi, fremgår af tabellen nedenfor:

CRRT-procedure	Glomerulær filtrations-hastighed	Dosis	Frekvens	Infusionstid ^{a,b}	Mål (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuerlig renal substitutionsterapi. CVVH: kontinuerlig venovenøs hæmofiltration. CVVHDF: kontinuerlig venovenøs hæmodiafiltration. MIC: mindste hæmmende koncentration

^a Hos patienter med akut nyreinsufficiens, der får CRRT, er en infusionstid på 4 timer nødvendig på grund af den potentielle stigning i non-renal clearance af carbapenemer hos patienter med akut nyreinsufficiens.

^b Patienter med kronisk nedsat nyrefunktion i CRRT kan behandles med infusion over enten 1 eller 4 timer. Ud fra især farmakokinetiske og farmakodynamiske overvejelser vil en infusionstid på 4 timer muligvis være bedst for at øge den procentdel af doseringsintervallet, hvor doripenems plasmakonzentration overstiger den mindste hæmmende koncentration (%T $>$ MIC) (se pkt. 5.1).

Der er ikke fastsat doseringsrekommandationer for patogener med MIC > 1 mg/l ved kontinuerlig renal substitutionsterapi på grund af potentiel akkumulering af doripenem og dets metabolit doripenem-M-1 (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af de begrænsede data og en forventet stigning i eksponeringen for doripenem-M-1-metabolitten tilrådes omhyggelig monitorering af patienter, der er i kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.4).

Der findes ikke tilstrækkelig information til at give anbefalinger om dosisjustering hos patienter i andre former for dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Pædiatriske patienter

Doribax' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere (se pkt. 6.6) før indgift ved intravenøs infusion over en periode på 1 eller 4 timer.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof

Overfølsomhed over for andre carbapenemantibiotika

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for ethvert andet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicillin eller cefalosporin).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved valg af doripenem til behandling af den enkelte patient skal der tages højde for, om det vil være hensigtsmæssigt at anvende et carbapenem-antibiotikum ud fra faktorer såsom infektionens sværhedsgrad, hyppigheden af resistens over for andre egnede antibakterielle midler og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

Forsigtighed tilrådes ved valg af antibakterielt middel og dosis ved behandling af patienter med sen respiratorassocieret pneumoni (>5 dages indlæggelse) og ved andre tilfælde af nosokomial pneumoni, hvor der er mistanke om eller påvist patogener med nedsat følsomhed såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (se pkt. 4.2 og 5.1).

Samtidig anvendelse af et aminoglykosid kan være indiceret, hvis der er mistanke om, eller det er påvist, at *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner er involveret i de godkendte indikationer (se pkt. 4.1).

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) er set hos patienter, som har fået betalaktamantibiotika. Før behandling med Doribax iværksættes, bør der udspørges grundigt til tidligere overfølsomhedsreaktioner over for andre aktive stoffer af denne type eller over for betalaktamantibiotika. Doribax bør anvendes med forsigtighed til patienter med en sådan anamnese. Hvis der optræder overfølsomhedsreaktioner over for doripenem, bør behandlingen straks seponeres, og relevante forholdsregler træffes. Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) kræver øjeblikkelig akutbehandling.

Krampeanfald

Der er rapporteret kramper ved behandling med carbapenemer inklusive doripenem (se pkt. 4.8). I kliniske studier med doripenem forekom krampeanfald hyppigst hos patienter med eksisterende lidelser i centralnervesystemet (f.eks. apopleksi eller anamnese med kramper), ved nedsat nyrefunktion samt ved doser over 500 mg.

Pseudomembranøs colitis

Pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridium difficile* er rapporteret med Doribax og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diaré under eller efter indgift af Doribax (se pkt. 4.8).

Overvækst af ikke-følsomme bakterier

Som for andre antibiotika er indgift af doripenem forbundet med fremkomst og selektion af stammer med nedsat følsomhed. Patienter bør monitoreres nøje under behandlingen. Der skal tages passende forholdsregler i tilfælde af en superinfektion. Længerevarende behandling med Doribax bør undgås.

Lægemiddelinteraktion med valproinsyre

Det frarådes at tage doripenem og valproinsyre/natriumvalproat samtidig (se pkt. 4.5).

Pneumonitis ved anvendelse til inhalation

I studier er der ved anvendelse af Doribax via inhalation opstået pneumonitis. Doripenem bør derfor ikke administreres på denne måde.

Kontinuerlig renal substitutionsterapi

Hos patienter, der får kontinuierlig renal substitutionsterapi, kan eksponeringen for metabolitten doripenem-M-1 øges til niveauer, hvor der ikke foreligger *in vivo*-sikkerhedsdata. Metabolitten udviser ikke den tilsigtede farmakologiske aktivitet, men det er ukendt, om den har andre farmakologiske virkninger. Omhyggelig monitorering af patienterne tilrådes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Beskrivelse af patientgruppen, der er blevet behandlet i kliniske studier

I to kliniske studier med patienter med nosokomial pneumoni (N = 979) havde 60 % af de klinisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter respiratorassocieret pneumoni. Af disse havde 50 % sent opstået respiratorassocieret pneumoni (defineret som opstået efter 5 dages mekanisk ventilation), 54 % havde en APACHE (akut fysiologisk og kronisk helbredsevaluering) II-score på > 15, og 32 % fik samtidig aminoglykosider (76 % i mere end 3 dage).

I to kliniske studier med patienter med komplicerede intraabdominale infektioner (N = 962) var appendix det mest almindelige anatomiske infektionssted hos mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter (62 %). Af disse havde 51 % generaliseret peritonitis ved baseline. Andre infektionskilder omfattede colonperforation (20 %), kompliceret cholecystitis (5 %) og infektioner andre steder (14 %). 11 % havde en APACHE II-score på > 10, 9,5 % havde postoperative infektioner, 27 % havde en enkelt eller flere intraabdominale abscesser, og 4 % havde samtidig bakteræmi ved baseline.

I to kliniske studier med patienter med komplicerede urinvejsinfektioner (N = 1.179) havde 52 % af de mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter komplicerede nedre urinvejsinfektioner, og 48 % havde pyelonefritis, 16 % af disse var komplicerede. I alt havde 54 % af patienterne en persisterende komplikation, 9 % havde samtidig bakteræmi, og 23 % var inficeret med et levofloxacinresistent uropatogen ved baseline.

Der er begrænset erfaringen med patienter, som er alvorligt immunkompromitteret, er i immunsuppressiv behandling og patienter med alvorlig neutropeni, idet disse patienter var ekskluderet i fase III-studierne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doripenem gennemgår ringe eller ingen cytokrom P450-medieret (CYP450) metabolisme. På baggrund af *in vitro*-studier forventes det ikke, at doripenem inhiberer eller inducerer aktiviteterne af CYP450. Der kan derfor ikke forventes nogen CYP450-relaterede lægemiddelinteraktioner (se pkt. 5.2).

Det er vist, at serumkoncentrationen af valproinsyre sænkes signifikant under det terapeutiske niveau ved samtidig indgift af doripenem og valproinsyre. Det sænkede niveau af valproinsyre kan medføre utilstrækkelig anfaldskontrol. I et interaktionsstudie forekom der markante fald i serumkoncentrationen af valproinsyre (AUC blev reduceret med 63 %) efter samtidig indgift af doripenem og valproinsyre. Interaktionen havde et hurtigt onset. Dersom patienterne kun fik 4 doser af doripenem, kan det ikke udelukkes, at niveauet af valproinsyre kan sænkes yderligere ved samtidig indgift i længere tid.

Der er også rapporteret fald i niveauet af valproinsyre i tilfælde, hvor der samtidigt er indgivet andre carbapenemer. Der blev her set fald i niveauet af valproinsyre på 60-100 % på 2 dage. Derfor bør alternativ antibakteriel eller supplerende antikonvulsiv behandling overvejes.

Probenecid konkurrerer med doripenem om renal tubulær sekretion og reducerer den renale clearance af doripenem. I et interaktionsstudie steg den gennemsnitlige doripenem-AUC med 75 % efter samtidig indgift af probenecid. Samtidig indgift af probenecid og Doribax frarådes derfor. Det kan ikke udelukkes, at der kan være interaktion med andre lægemidler, der elimineres ved renal tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede kliniske data fra anvendelse af doripenem til gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår virkningerne på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Doribax bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

Amning

Det er ukendt, om doripenem udskilles i human mælk. Et studie med rotter har vist, at doripenem og dets metabolit udskilles i mælk. Beslutningen om, hvorvidt amning skal fortsættes/afbrydes, eller om behandling med Doribax skal fortsættes/afbrydes, bør foretages under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Doribax-behandling for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om doripenems potentielle virkning på fertiliteten hos hanner og hunner. Efter intravenøs injektion havde doripenem ingen negative virkninger på den generelle fertilitet hos behandlede han- og hunrotter eller på den postnatale udvikling og reproduktionsevnen hos afkommet ved doser op til 1 g/kg/dag (baseret på AUC, mindst svarende til eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 500 mg administreret hver 8. time).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af indberettede bivirkninger forventes det ikke, at Doribax vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Hos 3.142 voksne patienter (hvoraf 1.817 fik Doribax), som blev evalueret for sikkerhed i kliniske fase II- og fase III-studier, forekom der bivirkninger hos 32 % på grund af Doribax 500 mg indgivet hver 8. time. Doribax blev seponeret på grund af bivirkninger hos i alt 0,1 % af patienterne. De bivirkninger, som førte til seponering af Doribax, var kvalme (0,1 %), diarré (0,1 %), pruritus (0,1 %), svampeinfektion i vulva (0,1 %), forhøjelse af leverenzymen (0,2 %) og udslæt (0,2 %). De mest almindelige bivirkninger var hovedpine (10 %), diarré (9 %) og kvalme (8 %).

Sikkerhedsprofilen hos ca. 500 patienter, der fik Doribax 1 g hver 8. time som infusion over 4 timer i kliniske fase I-, II- og III-studier, svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter, der fik 500 mg hver 8. time.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne af Doribax, der er blevet klarlagt under kliniske studier og efter markedsføring, er anført nedenfor efter frekvenskategori. Frekvenskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger klarlagt under kliniske studier og post-marketing erfaring med Doribax	
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: oral candidiasis, svampeinfektion i vulva
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Ikke almindelig: overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4) Ikke kendt: anafylaksi (se pkt. 4.4)

Nervesystemet	Meget almindelig: hovedpine Ikke almindelig: kramper (se pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	Almindelig: flebitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: kvalme, diarré Ikke almindelig: <i>C. difficile</i> -colitis (se pkt. 4.4)
Lever og galdeveje	Almindelig: forhøjede leverenzzymer
Hud og subkutane væv	Almindelig: pruritus, udslæt Ikke kendt: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

4.9 Overdosering

I et fase I-studie hos raske forsøgspersoner, som fik 2 g doripenem infunderet over 1 time hver 8. time i 10-14 dage, var forekomsten af udslæt meget almindelig (5 ud af 8 forsøgspersoner). Udslættet forsvandt inden for 10 dage efter seponering af doripenem.

I tilfælde af overdosering skal Doribax seponeres og generel understøttende behandling gives, indtil renal elimination finder sted. Doribax kan fjernes ved kontinuerlig renal substitutionsterapi eller hæmodialyse (se pkt. 5.2). Der findes dog ingen information om brug af disse terapier til behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer.
ATC-kode: J01DH04.

Virkningsmekanisme

Doripenem er et syntetisk carbapenemantibiotikum.

Doripenem udøver sin baktericide aktivitet ved at inhibere bakteriecellevæggenes biosyntese. Doripenem inaktiverer flere essentielle penicillinbindende proteiner (PBP), hvilket medfører inhibering af cellevægssyntesen med efterfølgende celledød.

In vitro viste doripenem ringe potentiale for at antagonisere eller blive antagoniseret af andre antibiotika. Der er set additiv aktivitet eller svag synergi med amikacin og levofloxacin over for *Pseudomonas aeruginosa* og for grampositive bakterier med daptomycin, linezolid, levofloxacin og vancomycin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ligesom for andre betalaktamantibiotika er det påvist, at den tid, hvori doripenems plasmakoncentration overskrider infektionsorganismens mindste hæmmende koncentration (%T > MIC), bedst korrelerer med effekten i prækliniske farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) studier. For alle grader af nyrefunktion indikerer Monte Carlo-simuleringer med patogenfølsomhedsresultater fra afsluttede fase III-studier og farmakokinetiske populationsdata, at %T > MIC-målet på 35 % blev nået hos mere end 90 % af patienterne med nosokomial pneumoni, komplicerede urinvejsinfektioner og komplicerede intraabdominale infektioner.

Hvis infusionstiden for doripenem forlænges til 4 timer, maksimeres %T > MIC for en given dosis, og dette danner grundlaget for muligheden for at give infusioner med en varighed på 4 timer til patienter med nosokomial pneumoni herunder respiratorassocieret pneumoni. En infusion af 4 timers varighed kan være mere hensigtsmæssig til alvorligt syge patienter eller patienter med svækket immunforsvar, når MIC for doripenem over for de(t) kendte eller mistænkte patogen(er) er bestemt til eller forventes at være > 0,5 mg/l for at nå målet på 50 % T>MIC hos mindst 95 % af patienterne (se pkt. 4.2). Monte

Carlo-simuleringer understøttede anvendelsen af infusion med 500 mg over 4 timer hver 8. time til patienter med normal nyrefunktion for målpatogether med MIC-værdier for doripenem på ≤ 4 mg/l.

Resistensmekanismer

De bakterielle resistensmekanismer, der påvirker doripenem, omfatter inaktivering af det aktive stof forårsaget af carbapenemhydrolyserende enzymer, muterede eller erhvervede PBP'er, reduceret ydre membranpermeabilitet og aktivt effluks. Doripenem er stabilt over for hydrolyse forårsaget af de fleste betalaktamaser, bl.a. penicillinaser og cefalosporinaser produceret af grampositive og gramnegative bakterier, bortset fra relativt sjældne carbapenemhydrolyserende betalaktamaser. Generelt udviser stammer, der er resistente over for andre carbapenemer, også resistens for doripenem. Methicillinresistente stafylokokker bør altid betragtes som resistente over for doripenem. Som det kendes fra andre antibiotika, bl.a. carbapenem, er doripenem vist at selekttere for resistente bakteriestammer.

Følsomhedsgrænser

Følsomhedsgrænserne for minimal inhibitorisk koncentration (MIC) fastsat af Den Europæiske Referencekomité EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende:

Ikke stammerrelaterede	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Staphylococci</i>	udledt af følsomhedsgrænsen for methicillin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. bortset fra <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>Enterococci</i>	"uegnede målværdier"
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	Utilstrækkelig evidens
<i>Anaerobe</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens anbefales, især ved behandling af alvorlige infektioner. Fornøden ekspertrådgivning bør søges, når den lokale resistensprævalens er af en sådan karakter, at stoffets nytte ved mindst nogle af infektionstyperne er tvivlsom.

Der er i Den Europæiske Union rapporteret om lokaliserede infektionsophobninger grundet carbapenemresistente organismer. Nedenstående information er udelukkende vejledende for sandsynligheden for, om mikroorganismen er følsom over for doripenem.

Almindeligvis følsomme arter:

Grampositive aerobe

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (kun methicillinfølsomme stammer)*[^]

Staphylococcus spp. (kun methicillinfølsomme stammer)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegative aerobe

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.

Anaerobe

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

Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia[§]
*Pseudomonas aeruginosa**

Naturligt resistente organismer:

Grampositive aerobe

Enterococcus faecium

Gramnegative aerobe

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* Arter mod hvilke aktivitet er påvist i kliniske studier

§ Arter med naturlig middelfølsomhed

+ Arter med > 50 % erhvervet resistens i én eller flere medlemsstater

^ Alle methicillinresistente staphylococci bør betragtes som værende resistente over for doripenem

Data fra kliniske studier

Respiratorassocieret pneumoni

I et studie med 233 patienter med sen respiratorassocieret pneumoni blev der ikke påvist non-inferioritet af behandling med doripenem i 7 dage (1 g hver 8. time som 4 timers infusion) versus 10 dages behandling med imipenem/cilastatin (1 g hver 8. time som 1 times infusion). Patienterne kunne desuden få en nærmere angivet adjuverende behandling. Studiet blev afsluttet i utide på anbefaling af en uafhængig komité til datamonitorering. Den kliniske helbredelsesrate ved afslutningen af behandlingen på dag 10 var numerisk lavere for forsøgspersoner i doripenem-armen i det primære mikrobiologiske intent-to-treat- (MITT-) analysesæt (45,6 % versus 56,8 %; 95 % CI: -26,3 %; 3,8 %) og det co-primære mikrobiologisk evaluerbare (ME-) analysesæt (49,1 % [28/57] versus 66,1 % [39/59]); 95 % CI -34,7 %; 0,8 %). Den samlede dødelighed uanset årsag efter 28 dage var numerisk højere for forsøgspersoner i MITT-analysesættet, der fik doripenem (21,5 % versus 14,8 %; 95 % CI: -5,0 %; 18,5 %). Forskellen i klinisk helbredelsesrate mellem doripenem og imipenem/cilastatin var større hos patienter med APACHE-score > 15 (16/45 [36 %] versus 23/46

[50 %]) og hos patienter, der var inficeret med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] versus 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gennemsnitlig $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for doripenem hos raske forsøgspersoner i forskellige studier efter indgift af 500 mg over 1 time er henholdsvis ca. 23 µg/ml og 36 µg x time/ml. Gennemsnitlig $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for doripenem hos raske forsøgspersoner i forskellige studier efter indgift af 500 mg og 1 g over 4 timer er henholdsvis ca. 8 µg/ml og 17 µg/ml og henholdsvis 34 µg x time/ml og 68 µg x time/ml. Der er ingen akkumulation af doripenem efter flere intravenøse infusioner af enten 500 mg eller 1 g indgivet hver 8. time i 7-10 dage til personer med normal nyrefunktion.

Farmakokinetikken af en enkelt dosis doripenem givet som infusion over 4 timer er den samme hos voksne med cystisk fibrose som hos voksne uden cystisk fibrose. Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier mhp. at fastslå doripenems sikkerhed og virkning hos patienter med cystisk fibrose.

Distribution

Den gennemsnitlige binding af doripenem til plasmaproteiner var ca. 8,1 % og er uafhængig af plasmakoncentrationerne. Fordelingsvolumen ved *steady state* er ca. 16,8 l, svarende til menneskets ekstracellulære væskevolumen. Doripenem fordeles godt til flere kropsvæsker og væv, f.eks. livmodervæv, retroperitonealvæske, prostatavæv, galdeblærevæv og urin.

Biotransformation

Doripenem metaboliseres til en mikrobiologisk inaktiv ringåbnet metabolit hovedsagelig via dehydropeptidase-I. Doripenem gennemgår ringe eller ingen cytokrom P450-medieret (CYP450) metabolisme. Det er i *in vitro*-studier vist, at doripenem ikke inhiberer eller inducerer aktivitet i CYP-isoformerne 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Elimination

Doripenem elimineres hovedsagelig uændret gennem nyrerne. Doripenems gennemsnitlige terminale plasmaeliminationshalveringstid hos raske unge voksne er ca. 1 time, og plasma clearance er ca. 15,9 l/time. Gennemsnitlig renal clearance er 10,3 l/time. Størrelsen af denne værdi sammen med det signifikante fald i eliminationen af doripenem, som ses ved samtidig indgift af probenecid, tyder på, at doripenem gennemgår glomerulær filtration, tubulær sekretion og reabsorption. Hos raske unge voksne, som fik en enkelt dosis på 500 mg Doribax, blev 71 % og 15 % af dosis udskilt i urinen som henholdsvis uændret aktivt stof og ringåbnet metabolit. Efter indgift af en enkelt dosis på 500 mg radioaktivt mærket doripenem til raske unge voksne blev mindre end 1 % af den samlede radioaktivitet udskilt med fæces. Doripenems farmakokinetik er lineær over et dosisområde på 500 mg til 2 g ved intravenøs infusion over 1 time og 500 mg til 1 g ved intravenøs infusion over 4 timer.

Nedsat nyrefunktion

Efter en enkelt dosis på 500 mg Doribax steg AUC for doripenem 1,6-gange, 2,8-gange og 5,1-gange hos forsøgspersoner med henholdsvis let (CrCl 51-79 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min) og svært (CrCl ≤ 30 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner i samme aldersgruppe med normal nyrefunktion (CrCl > 80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive ringåbnede metabolit (doripenem-M-1) forventes at være betydelig forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med en normal nyrefunktion. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Det er nødvendigt at justere doseringen af Doribax hos patienter, der får kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.2). I et studie, hvor 12 forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet fik en enkelt dosis doripenem på 500 mg som i.v.-infusion over 1 time, øgedes den systemiske eksponering for doripenem og doripenem-M-1 sammenlignet med raske forsøgspersoner. I løbet af 12 timers CCVH-terapi blev der fjernet doripenem og doripenem-M-1 svarende til henholdsvis 28 % og 10 % af dosis, mens der i løbet af 12 timers CVVHDF-terapi blev fjernet henholdsvis ca. 21 % og 8 % af dosis. Der er udarbejdet dosisrekommendationer for patienter i kontinuerlig renal substitutionsterapi

med henblik på at opnå samme systemiske eksponering for doripenem som hos personer med normal nyrefunktion, der får infusion af doripenem 500 mg over 1 time, så koncentrationerne af doripenem kan fastholdes over en mindste hæmmende koncentration (MIC) på mindst 1 mg/l i mindst 35 % af intervallet mellem doserne, og for at fastholde eksponeringen for doripenem og dets metabolit doripenem-M-1 på et lavere niveau end det, der sås hos raske forsøgspersoner efter infusion af 1 g doripenem over 1 time hver 8. time. Disse dosisrekommendationer er udarbejdet ud fra data fra forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet, der fik kontinuerlig renal substitutionsterapi, og de tager højde for den potentielle stigning i non-renal clearance af carbapenemer hos patienter med akut nyreinsufficiens sammenlignet med patienter med kronisk nyreinsufficiens. Doripenem-M-1 blev elimineret langsomt i patientgruppen, og halveringstiden (og AUC) er ikke fastlagt tilfredsstillende. Det kan derfor ikke udelukkes, at den eksponering, der opnås hos patienter, der får kontinuerlig renal substitutionsterapi, vil være højere end estimeret og dermed højere end den eksponering for metabolitten, som sås hos raske forsøgspersoner efter infusion af 1 g doripenem over 1 time hver 8. time. Konsekvenserne *in vivo* af den øgede eksponering for metabolitten er ukendte, da der ikke foreligger data for farmakologisk aktivitet med undtagelse af antimikrobiel aktivitet (se pkt. 4.4). Hvis dosis af doripenem øges til et højere niveau end den anbefalede dosis ved kontinuerlig renal substitutionsterapi, øges den systemiske eksponering for doripenem-M-1-metabolitten endnu mere. De kliniske konsekvenser af en sådan øget eksponering er ukendte.

Systemisk eksponering for doripenem og doripenem-M-1 er væsentligt forhøjet hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet, der er i hæmodialyse, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I et studie, hvor seks forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet fik en enkelt dosis doripenem på 500 mg som intravenøs infusion, blev doripenem og doripenem-M-1 fjernet under 4 timers hæmodialyse i mængder svarende til henholdsvis ca. 46 % og 6 % af dosis. Der foreligger utilstrækkelig information til at kunne give rekommandationer for dosisjustering for patienter, der får intermitterende hæmodialyse eller andre former for dialyse end kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Doripenems farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke fastsat. Eftersom doripenem ikke synes at blive metaboliseret i leveren, forventes doripenems farmakokinetik ikke at være påvirket af nedsat leverfunktion.

Ældre

Alderens betydning for doripenems farmakokinetik blev evalueret hos ældre forsøgspersoner af begge køn (66-84 år). Doripenems AUC var 49 % højere hos ældre end hos unge voksne. Disse forskelle blev hovedsagelig tillagt aldersrelaterede forandringer i nyrefunktionen. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre, bortset fra hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Køn

Kønets betydning for doripenems farmakokinetik blev evalueret hos raske forsøgspersoner af begge køn. Doripenems AUC var 13 % højere hos kvinder end hos mænd. Der kræves ingen dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Racens betydning for doripenems farmakokinetik blev undersøgt i en farmakokinetisk populationsanalyse. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i gennemsnitlig doripenem-clearance på tværs af racegrupper, og der kræves derfor ingen dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Kontinuerlig brug hos dyr blev ikke afdækket i disse studier på grund af studiedesignet for toksicitet efter gentagne doser samt de farmakokinetiske forskelle i dyr og mennesker.

Der blev ikke observeret reproduktionstoksicitet i studier udført med rotter og kaniner. Relevansen af disse studier er dog begrænset, fordi studierne blev udført med dosering én gang daglig, hvilket er mindre end en tiendedel af varigheden af den daglige doripenemeksponering i dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ingen

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.3.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid for rekonstituerede opløsninger: Efter rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske kan Doribax suspensionen i hætteglasset opbevares i op til 1 time ved temperatur under 30 °C før overførsel til og fortynding i infusionsposen.

Efter fortynding i infusionsposen skal Doribax-infusionsvæske, som opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab, indgives i henhold til følgende skema:

Tidsfrister, inden for hvilke rekonstitution, fortynding og infusion skal finde sted for Doribax-infusionsvæske, opløsning

Infusionsvæske, opløsning	Opløsning opbevaret ved stuetemperatur	Opløsning opbevaret i køleskab (2-8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske	12 timer	72 timer*
⁺ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske	4 timer	24 timer*

* Når infusionsvæsken er fjernet fra køleskabet, skal den indgives inden for holdbarhedstiden for opbevaring ved stuetemperatur, forudsat at den samlede opbevaringstid i køleskab, tiden til temperering til stuetemperatur og infusionstiden ikke overskrider holdbarhedstiden for opbevaring i køleskab.

⁺ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske bør ikke bruges til infusioner af varighed på mere end 1 time.

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for de tidsperioder og opløsninger, der er anført i ovenstående tabel.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet og for infusionsvæsken, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af klart glas på 20 ml (Type I).

Lægemidlet udleveres i æsker med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglassene er til engangsbrug.

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere før infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 250 mg ud fra 250 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i 250 mg hætteglasset og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 50 ml eller 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 50 ml eller 100 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske. Bland indholdet, til det er helt opløst. Infunder hele denne opløsning, således at der indgives en dosis på 250 mg doripenem.

Doribax infusionsvæsker varierer fra klare, farveløse opløsninger til opløsninger, som er klare og let gullige. Farvevariationer inden for dette område har ingen indflydelse på præparatets effekt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Doribax findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Doribax 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 500 mg doripenem.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske).

Hvidt, offwhite eller let gulligt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Doribax er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1) hos voksne:

- Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni
- Komplerede intraabdominale infektioner
- Komplerede urinvejsinfektioner

De officielle retningslinjer for korrekt brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis og indgivelsesmåde ved infektion er vist i følgende tabel:

Infektion	Dosis	Frekvens	Infusionstid
Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni	500 mg eller 1 g*	hver 8. time	1 eller 4 timer**
Kompleret intraabdominal infektion	500 mg	hver 8. time	1 time
Kompleret urinvejsinfektion, herunder pyelonefritis	500 mg	hver 8. time	1 time

* 1 g hver 8. time som 4 timers infusion kan overvejes hos patienter med forhøjet renal clearance (især patienter med kreatininclearance (CrCl) > 150 ml/min) og/eller ved infektioner, der skyldes non-fermenterende gramnegative patogener (såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Dette doseringsregime er baseret på farmakokinetiske/farmakodynamiske data (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

** Hovedsageligt baseret på farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser kan en infusion af 4 timers varighed være mere hensigtsmæssig ved infektion med mindre følsomme patogener (se pkt. 5.1). Dette doseringsregime bør også overvejes ved særligt alvorlige infektioner.

Behandlingsvarighed

Den sædvanlige behandlingsvarighed med doripenem er mellem 5 og 14 dage og bør baseres på sværhedsgrad, infektionssted, det inficerende patogen og patientens kliniske respons. Den sædvanlige behandlingsvarighed hos patienter med nosokomial pneumoni inklusive respiratorassocieret pneumoni er 10-14 dage og ofte i det øverste område af intervallet hos patienter, der er inficeret med non-fermenterende gramnegative patogener (såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (se pkt 5.1).

I kliniske studier blev der givet doripenem i op til 14 dage. Der er ikke foretaget studier af sikkerheden ved længere behandlingsvarighed. Så snart der er opnået en klinisk forbedring efter påbegyndt intravenøs behandling med doripenem, kan der skiftes til passende oral behandling for at fuldende behandlingsforløbet.

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig undtagen i tilfælde af moderat til svært nedsat nyrefunktion (se afsnittet *Nedsat nyrefunktion* nedenfor samt pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance (CrCl) > 50 til ≤ 80 ml/min).

Til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl $\geq 30 - \leq 50$ ml/min) gives 250 mg doripenem hver 8. time (se pkt. 6.6). Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) gives 250 mg doripenem hver 12. time (se pkt. 6.6). Til patienter, der har fået ordineret 1 g hver 8. time som 4 timers infusion, skal dosis justeres tilsvarende (ved moderat nedsat nyrefunktion til 500 mg hver 8. time; ved svært nedsat nyrefunktion til 500 mg hver 12. time).

Doribax bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af begrænsede kliniske data og en forventet forhøjet eksponering for doripenem og dets metabolit (doripenem-M-1) (se pkt. 5.2).

Dosis til dialysepatienter

Anbefalinger til dosering og administration af Doribax til patienter, der er i kontinuerlig renal substitutionsterapi, fremgår af tabellen nedenfor:

CRRT-procedure	Glomerulær filtrations-hastighed	Dosis	Frekvens	Infusionstid ^{a,b}	Mål (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	hver 12. time	4 timer	≤ 1 mg/l

CRRT: kontinuerlig renal substitutionsterapi. CVVH: kontinuerlig venovenøs hæmofiltration. CVVHDF: kontinuerlig venovenøs hæmodiafiltration. MIC: mindste hæmmende koncentration

^a Hos patienter med akut nyreinsufficiens, der får CRRT, er en infusionstid på 4 timer nødvendig på grund af den potentielle stigning i non-renal clearance af carbapenemer hos patienter med akut nyreinsufficiens.

^b Patienter med kronisk nedsat nyrefunktion i CRRT kan behandles med infusion over enten 1 eller 4 timer. Ud fra især farmakokinetiske og farmakodynamiske overvejelser vil en infusionstid på 4 timer muligvis være bedst for at øge den procentdel af doseringsintervallet, hvor doripenems plasmakonzentration overstiger den mindste hæmmende koncentration (%T $>$ MIC) (se pkt. 5.1).

Der er ikke fastsat doseringsrekommendationer for patogener med MIC > 1 mg/l ved kontinuerlig renal substitutionsterapi på grund af potentiel akkumulering af doripenem og dets metabolit doripenem-M-1 (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af de begrænsede data og en forventet stigning i eksponeringen for doripenem-M-1-metabolitten tilrådes omhyggelig monitorering af patienter, der er i kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.4).

Der findes ikke tilstrækkelig information til at give anbefalinger om dosisjustering hos patienter i andre former for dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Pædiatriske patienter

Doribax' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere (se pkt. 6.6) før indgift ved intravenøs infusion over en periode på 1 eller 4 timer.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof

Overfølsomhed over for andre carbapenemantibiotika

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for ethvert andet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicillin eller cefalosporin).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved valg af doripenem til behandling af den enkelte patient skal der tages højde for, om det vil være hensigtsmæssigt at anvende et carbapenem-antibiotikum ud fra faktorer såsom infektionens sværhedsgrad, hyppigheden af resistens over for andre egnede antibakterielle midler og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

Forsigtighed tilrådes ved valg af antibakterielt middel og dosis ved behandling af patienter med sen respiratorassocieret pneumoni (>5 dages indlæggelse) og ved andre tilfælde af nosokomial pneumoni, hvor der er mistanke om eller påvist patogener med nedsat følsomhed såsom *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (se pkt. 4.2 og 5.1).

Samtidig anvendelse af et aminoglykosid kan være indiceret, hvis der er mistanke om eller det er påvist, at *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner er involveret i de godkendte indikationer (se pkt. 4.1).

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) er set hos patienter, som har fået betalaktamantibiotika. Før behandling med Doribax iværksættes, bør der udspørges grundigt til tidligere overfølsomhedsreaktioner over for andre aktive stoffer af denne type eller over for betalaktamantibiotika. Doribax bør anvendes med forsigtighed til patienter med en sådan anamnese. Hvis der optræder overfølsomhedsreaktioner over for doripenem, bør behandlingen straks seponeres, og relevante forholdsregler træffes. Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) kræver øjeblikkelig akutbehandling.

Krampeanfald

Der er rapporteret kramper ved behandling med carbapenemer inklusive doripenem (se pkt. 4.8). I kliniske studier med doripenem forekom krampeanfald hyppigst hos patienter med eksisterende lidelser i centralnervesystemet (f.eks. apopleksi eller anamnese med kramper), ved nedsat nyrefunktion samt ved doser over 500 mg.

Pseudomembranøs colitis

Pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridium difficile* er rapporteret med Doribax og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diaré under eller efter indgift af Doribax (se pkt. 4.8).

Overvækst af ikke-følsomme bakterier

Som for andre antibiotika er indgift af doripenem forbundet med fremkomst og selektion af stammer med nedsat følsomhed. Patienter bør monitoreres nøje under behandlingen. Der skal tages passende forholdsregler i tilfælde af en superinfektion. Længerevarende behandling med Doribax bør undgås.

Lægemiddelinteraktion med valproinsyre

Det frarådes at tage doripenem og valproinsyre/natriumvalproat samtidig (se pkt. 4.5).

Pneumonitis ved anvendelse til inhalation

I studier er der ved anvendelse af Doribax via inhalation opstået pneumonitis. Doripenem bør derfor ikke administreres på denne måde.

Kontinuerlig renal substitutionsterapi

Hos patienter, der får kontinuert renal substitutionsterapi, kan eksponeringen for metabolitten doripenem-M-1 øges til niveauer, hvor der ikke foreligger *in vivo*-sikkerhedsdata. Metabolitten udviser ikke den tilsigtede farmakologiske aktivitet, men det er ukendt, om den har andre farmakologiske virkninger. Omhyggelig monitorering af patienterne tilrådes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Beskrivelse af patientgruppen, der er blevet behandlet i kliniske studier

I to kliniske studier med patienter med nosokomial pneumoni (N = 979) havde 60 % af de klinisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter respiratorassocieret pneumoni. Af disse havde 50 % sent opstået respiratorassocieret pneumoni (defineret som opstået efter 5 dages mekanisk ventilation), 54 % havde en APACHE (akut fysiologisk og kronisk helbredsevaluering) II-score på > 15, og 32 % fik samtidig aminoglykosider (76 % i mere end 3 dage).

I to kliniske studier med patienter med komplicerede intraabdominale infektioner (N = 962) var appendix det mest almindelige anatomiske infektionssted hos mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter (62 %). Af disse havde 51 % generaliseret peritonitis ved baseline. Andre infektionskilder omfattede colonperforation (20 %), kompliceret cholecystitis (5 %) og infektioner andre steder (14 %). 11 % havde en APACHE II-score på > 10, 9,5 % havde postoperative infektioner, 27 % havde en enkelt eller flere intraabdominale abscesser, og 4 % havde samtidig bakteræmi ved baseline.

I to kliniske studier med patienter med komplicerede urinvejsinfektioner (N = 1.179) havde 52 % af de mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede patienter komplicerede nedre urinvejsinfektioner, og 48 % havde pyelonefritis, 16 % af disse var komplicerede. I alt havde 54 % af patienterne en persisterende komplikation, 9 % havde samtidig bakteræmi, og 23 % var inficeret med et levofloxacinresistent uropatogen ved baseline.

Der er begrænset erfaringen med patienter, som er alvorligt immunkompromitteret, er i immunsuppressiv behandling og patienter med alvorlig neutropeni, idet disse patienter var ekskluderet i fase III-studierne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doripenem gennemgår ringe eller ingen cytokrom P450-medieret (CYP450) metabolisme. På baggrund af *in vitro*-studier forventes det ikke, at doripenem inhiberer eller inducerer aktiviteterne af CYP450. Der kan derfor ikke forventes nogen CYP450-relaterede lægemiddelinteraktioner (se pkt. 5.2).

Det er vist, at serumkoncentrationen af valproinsyre sænkes signifikant under det terapeutiske niveau ved samtidig indgift af doripenem og valproinsyre. Det sænkede niveau af valproinsyre kan medføre utilstrækkelig anfaldskontrol. I et interaktionsstudie forekom der markante fald i serumkoncentrationen af valproinsyre (AUC blev reduceret med 63 %) efter samtidig indgift af doripenem og valproinsyre. Interaktionen havde et hurtigt onset. Dersom patienterne kun fik 4 doser af doripenem, kan det ikke udelukkes, at niveauet af valproinsyre kan sænkes yderligere ved samtidig indgift i længere tid.

Der er også rapporteret fald i niveauet af valproinsyre i tilfælde, hvor der samtidigt er indgivet andre carbapenemer. Der blev her set fald i niveauet af valproinsyre på 60-100 % på 2 dage. Derfor bør alternativ antibakteriel eller supplerende antikonvulsiv behandling overvejes.

Probenecid konkurrerer med doripenem om renal tubulær sekretion og reducerer den renale clearance af doripenem. I et interaktionsstudie steg den gennemsnitlige doripenem-AUC med 75 % efter samtidig indgift af probenecid. Samtidig indgift af probenecid og Doribax frarådes derfor. Det kan ikke udelukkes, at der kan være interaktion med andre lægemidler, der elimineres ved renal tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede kliniske data fra anvendelse af doripenem til gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår virkningerne på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Doribax bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

Amning

Det er ukendt, om doripenem udskilles i human mælk. Et studie med rotter har vist, at doripenem og dets metabolit udskilles i mælk. Beslutningen om, hvorvidt amning skal fortsættes/afbrydes, eller om behandling med Doribax skal fortsættes/afbrydes, bør foretages under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Doribax-behandling for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om doripenems potentielle virkning på fertiliteten hos hanner og hunner. Efter intravenøs injektion havde doripenem ingen negative virkninger på den generelle fertilitet hos behandlede han- og hunrotter eller på den postnatale udvikling og reproduktionsevnen hos afkommet ved doser op til 1 g/kg/dag (baseret på AUC, mindst svarende til eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 500 mg administreret hver 8. time).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af indberettede bivirkninger forventes det ikke, at Doribax vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Hos 3.142 voksne patienter (hvoraf 1.817 fik Doribax), som blev evalueret for sikkerhed i kliniske fase II- og fase III-studier, forekom der bivirkninger hos 32 % på grund af Doribax 500 mg indgivet hver 8. time. Doribax blev seponeret på grund af bivirkninger hos i alt 0,1 % af patienterne. De bivirkninger, som førte til seponering af Doribax, var kvalme (0,1 %), diaré (0,1 %), pruritus (0,1 %), svampeinfektion i vulva (0,1 %), forhøjelse af leverenzymen (0,2 %) og udslæt (0,2 %). De mest almindelige bivirkninger var hovedpine (10 %), diaré (9 %) og kvalme (8 %).

Sikkerhedsprofilen hos ca. 500 patienter, der fik Doribax 1 g hver 8. time som infusion over 4 timer i kliniske fase I-, II- og III-studier, svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter, der fik 500 mg hver 8. time.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne af Doribax, der er blevet klarlagt under kliniske studier og efter markedsføring, er anført nedenfor efter frekvenskategori. Frekvenskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger klarlagt under kliniske studier og post-marketing erfaring med Doribax	
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: oral candidiasis, svampeinfektion i vulva
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Ikke almindelig: overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4) Ikke kendt: anafylaksi (se pkt. 4.4)

Nervesystemet	Meget almindelig: hovedpine Ikke almindelig: kramper (se pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	Almindelig: flebitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: kvalme, diaré Ikke almindelig: <i>C. difficile</i> -colitis (se pkt. 4.4)
Lever og galdeveje	Almindelig: forhøjede leverenzzymer
Hud og subkutane væv	Almindelig: pruritus, udslæt Ikke kendt: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

4.9 Overdosering

I et fase I-studie hos raske forsøgspersoner, som fik 2 g doripenem infunderet over 1 time hver 8. time i 10-14 dage, var forekomsten af udslæt meget almindelig (5 ud af 8 forsøgspersoner). Udslættet forsvandt inden for 10 dage efter seponering af doripenem.

I tilfælde af overdosering skal Doribax seponeres og generel understøttende behandling gives, indtil renal elimination finder sted. Doribax kan fjernes ved kontinuerlig renal substitutionsterapi eller hæmodialyse (se pkt. 5.2). Der findes dog ingen information om brug af disse terapier til behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer.
ATC-kode: J01DH04.

Virkningsmekanisme

Doripenem er et syntetisk carbapenemantibiotikum.

Doripenem udøver sin baktericide aktivitet ved at inhibere bakteriecellevæggens biosyntese. Doripenem inaktiverer flere essentielle penicillinbindende proteiner (PBP), hvilket medfører inhibering af cellevægssyntesen med efterfølgende celledød.

In vitro viste doripenem ringe potentiale for at antagonisere eller blive antagoniseret af andre antibiotika. Der er set additiv aktivitet eller svag synergi med amikacin og levofloxacin over for *Pseudomonas aeruginosa* og for grampositive bakterier med daptomycin, linezolid, levofloxacin og vancomycin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ligesom for andre betalaktamantibiotika er det påvist, at den tid, hvori doripenems plasmakoncentration overskrider infektionsorganismens mindste hæmmende koncentration (%T > MIC), bedst korrelerer med effekten i prækliniske farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) studier. For alle grader af nyrefunktion indikerer Monte Carlo-simuleringer med patogenfølsomhedsresultater fra afsluttede fase III-studier og farmakokinetiske populationsdata, at %T > MIC-målet på 35 % blev nået hos mere end 90 % af patienterne med nosokomial pneumoni, komplicerede urinvejsinfektioner og komplicerede intraabdominale infektioner.

Hvis infusionstiden for doripenem forlænges til 4 timer, maksimeres %T > MIC for en given dosis, og dette danner grundlaget for muligheden for at give infusioner med en varighed på 4 timer til patienter med nosokomial pneumoni herunder respiratorassocieret pneumoni. En infusion af 4 timers varighed kan være mere hensigtsmæssig til alvorligt syge patienter eller patienter med svækket immunforsvar, når MIC for doripenem over for de(t) kendte eller mistænkte patogen(er) er bestemt til eller forventes at være > 0,5 mg/l for at nå målet på 50 % T>MIC hos mindst 95 % af patienterne (se pkt. 4.2). Monte

Carlo-simuleringer understøttede anvendelsen af infusion med 500 mg over 4 timer hver 8. time til patienter med normal nyrefunktion for målpatogener med MIC-værdier for doripenem på ≤ 4 mg/l.

Resistensmekanismer

De bakterielle resistensmekanismer, der påvirker doripenem, omfatter inaktivering af det aktive stof forårsaget af carbapenemhydrolyserende enzymer, muterede eller erhvervede PBP'er, reduceret ydre membranpermeabilitet og aktivt effluks. Doripenem er stabilt over for hydrolyse forårsaget af de fleste betalaktamaser, bl.a. penicillinaser og cefalosporinaser produceret af grampositive og gramnegative bakterier, bortset fra relativt sjældne carbapenemhydrolyserende betalaktamaser. Generelt udviser stammer, der er resistente over for andre carbapenemer, også resistens for doripenem.

Methicillinresistente stafylokokker bør altid betragtes som resistente over for doripenem. Som det kendes fra andre antibiotika, bl.a. carbapenem, er doripenem vist at selekttere for resistente bakteriestammer.

Følsomhedsgrænser

Følsomhedsgrænserne for minimal inhibitorisk koncentration (MIC) fastsat af Den Europæiske Referencekomité EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende:

Ikke stammerelaterede	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Staphylococci</i>	udledt af følsomhedsgrænsen for methicillin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 4$ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. bortset fra <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>Enterococci</i>	"uegnede målværdier"
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	Utilstrækkelig evidens
<i>Anaerobe</i>	$S \leq 1$ mg/l og $R > 1$ mg/l

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens anbefales, især ved behandling af alvorlige infektioner. Fornøden ekspertrådgivning bør søges, når den lokale resistensprævalens er af en sådan karakter, at stoffets nytte ved mindst nogle af infektionstyperne er tvivlsom.

Der er i Den Europæiske Union rapporteret om lokaliserede infektionsophobninger grundet carbapenemresistente organismer. Nedenstående information er udelukkende vejledende for sandsynligheden for, om mikroorganismen er følsom over for doripenem.

Almindeligvis følsomme arter:

Grampositive aerobe

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (kun methicillinfølsomme stammer)*[^]

Staphylococcus spp. (kun methicillinfølsomme stammer)[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegative aerobe

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.

Anaerobe

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

Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem:

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

Naturligt resistente organismer:

Grampositive aerobe

Enterococcus faecium

Gramnegative aerobe

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

* Arter mod hvilke aktivitet er påvist i kliniske studier

\$ Arter med naturlig middelfølsomhed

+ Arter med > 50 % erhvervet resistens i én eller flere medlemsstater

^ Alle methicillinresistente staphylococci bør betragtes som værende resistente over for doripenem

Data fra kliniske studier

Respiratorassocieret pneumoni

I et studie med 233 patienter med sen respiratorassocieret pneumoni blev der ikke påvist non-inferioritet af behandling med doripenem i 7 dage (1 g hver 8. time som 4 timers infusion) versus 10 dages behandling med imipenem/cilastatin (1 g hver 8. time som 1 times infusion). Patienterne kunne desuden få en nærmere angivet adjuverende behandling. Studiet blev afsluttet i utide på anbefaling af en uafhængig komité til datamonitorering. Den kliniske helbredelsesrate ved afslutningen af behandlingen på dag 10 var numerisk lavere for forsøgspersoner i doripenem-armen i det primære mikrobiologiske intent-to-treat- (MITT-) analysesæt (45,6 % versus 56,8 %; 95 % CI: -26,3 %; 3,8 %) og det co-primære mikrobiologisk evaluerbare (ME-) analysesæt (49,1 % [28/57] versus 66,1 % [39/59]); 95 % CI -34,7 %; 0,8 %). Den samlede dødelighed uanset årsag efter 28 dage var numerisk højere for forsøgspersoner i MITT-analysesættet, der fik doripenem (21,5 % versus 14,8 %; 95 % CI: -5,0 %; 18,5 %). Forskellen i klinisk helbredelsesrate mellem doripenem og

imipenem/cilastin var større hos patienter med APACHE-score > 15 (16/45 [36 %] versus 23/46 [50 %]) og hos patienter, der var inficeret med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] versus 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gennemsnitlig $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for doripenem hos raske forsøgspersoner i forskellige studier efter indgift af 500 mg over 1 time er henholdsvis ca. 23 µg/ml og 36 µg x time/ml. Gennemsnitlig $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for doripenem hos raske forsøgspersoner i forskellige studier efter indgift af 500 mg og 1 g over 4 timer er henholdsvis ca. 8 µg/ml og 17 µg/ml og henholdsvis 34 µg x time/ml og 68 µg x time/ml. Der er ingen akkumulation af doripenem efter flere intravenøse infusioner af enten 500 mg eller 1 g indgivet hver 8. time i 7-10 dage til personer med normal nyrefunktion.

Farmakokinetikken af en enkelt dosis doripenem givet som infusion over 4 timer er den samme hos voksne med cystisk fibrose som hos voksne uden cystisk fibrose. Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier mhp. at fastslå doripenems sikkerhed og virkning hos patienter med cystisk fibrose.

Distribution

Den gennemsnitlige binding af doripenem til plasmaproteiner var ca. 8,1 % og er uafhængig af plasmakoncentrationerne. Fordelingsvolumen ved *steady state* er ca. 16,8 l svarende til menneskets ekstracellulære væskevolumen. Doripenem fordeles godt til flere kropsvæsker og væv, f.eks. livmodervæv, retroperitonealvæske, prostatavæv, galdeblærevæv og urin.

Biotransformation

Doripenem metaboliseres til en mikrobiologisk inaktiv ringåbnet metabolit hovedsagelig via dehydropeptidase-I. Doripenem gennemgår ringe eller ingen cytokrom P450-medieret (CYP450) metabolisme. Det er i *in vitro*-studier vist, at doripenem ikke inhiberer eller inducerer aktivitet i CYP-isoformerne 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Elimination

Doripenem elimineres hovedsagelig uændret gennem nyrerne. Doripenems gennemsnitlige terminale plasmaeliminationshalveringstid hos raske unge voksne er ca. 1 time, og plasmaclarence er ca. 15,9 l/time. Gennemsnitlig renal clearance er 10,3 l/time. Størrelsen af denne værdi sammen med det signifikante fald i eliminationen af doripenem, som ses ved samtidig indgift af probenecid, tyder på, at doripenem gennemgår glomerulær filtration, tubulær sekretion og reabsorption. Hos raske unge voksne, som fik en enkelt dosis på 500 mg Doribax, blev 71 % og 15 % af dosis udskilt i urinen som henholdsvis uændret aktivt stof og ringåbnet metabolit. Efter indgift af en enkelt dosis på 500 mg radioaktivt mærket doripenem til raske unge voksne blev mindre end 1 % af den samlede radioaktivitet udskilt med fæces. Doripenems farmakokinetik er lineær over et dosisområde på 500 mg til 2 g ved intravenøs infusion over 1 time og 500 mg til 1 g ved intravenøs infusion over 4 timer.

Nedsat nyrefunktion

Efter en enkelt dosis på 500 mg Doribax steg AUC for doripenem 1,6-gange, 2,8-gange og 5,1-gange hos forsøgspersoner med henholdsvis let (CrCl 51-79 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min) og svært (CrCl ≤ 30 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner i samme aldersgruppe med normal nyrefunktion (CrCl > 80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive ringåbnede metabolit (doripenem-M-1) forventes at være betydelig forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med en normal nyrefunktion. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Det er nødvendigt at justere doseringen af Doribax hos patienter, der får kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.2). I et studie, hvor 12 forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet fik en enkelt dosis doripenem på 500 mg som i.v.-infusion over 1 time, øgedes den systemiske eksponering for doripenem og doripenem-M-1 sammenlignet med raske forsøgspersoner. I løbet af 12 timers CCVH-terapi blev der fjernet doripenem og doripenem-M-1 svarende til henholdsvis 28 % og 10 % af dosis, mens der i løbet af 12 timers CVVHDF-terapi blev fjernet henholdsvis ca. 21 % og 8 %

af dosis. Der er udarbejdet dosisrekommendationer for patienter i kontinuerlig renal substitutionsterapi med henblik på at opnå samme systemiske eksponering for doripenem som hos personer med normal nyrefunktion, der får infusion af doripenem 500 mg over 1 time, så koncentrationerne af doripenem kan fastholdes over en mindste hæmmende koncentration (MIC) på mindst 1 mg/l i mindst 35 % af intervallet mellem doserne, og for at fastholde eksponeringen for doripenem og dets metabolit doripenem-M-1 på et lavere niveau end det, der sås hos raske forsøgspersoner efter infusion af 1 g doripenem over 1 time hver 8. time. Disse dosisrekommendationer er udarbejdet ud fra data fra forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet, der fik kontinuerlig renal substitutionsterapi, og de tager højde for den potentielle stigning i non-renal clearance af carbapenemer hos patienter med akut nyreinsufficiens sammenlignet med patienter med kronisk nyreinsufficiens. Doripenem-M-1 blev elimineret langsomt i patientgruppen, og halveringstiden (og AUC) er ikke fastlagt tilfredsstillende. Det kan derfor ikke udelukkes, at den eksponering, der opnås hos patienter, der får kontinuerlig renal substitutionsterapi, vil være højere end estimeret og dermed højere end den eksponering for metabolitten, som sås hos raske forsøgspersoner efter infusion af 1 g doripenem over 1 time hver 8. time. Konsekvenserne *in vivo* af den øgede eksponering for metabolitten er ukendte, da der ikke foreligger data for farmakologisk aktivitet med undtagelse af antimikrobiel aktivitet (se pkt. 4.4). Hvis dosis af doripenem øges til et højere niveau end den anbefalede dosis ved kontinuerlig renal substitutionsterapi, øges den systemiske eksponering for doripenem-M-1-metabolitten endnu mere. De kliniske konsekvenser af en sådan øget eksponering er ukendte.

Systemisk eksponering for doripenem og doripenem-M-1 er væsentligt forhøjet hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet, der er i hæmodialyse, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I et studie, hvor seks forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet fik en enkelt dosis doripenem på 500 mg som intravenøs infusion, blev doripenem og doripenem-M-1 fjernet under 4 timers hæmodialyse i mængder svarende til henholdsvis ca. 46 % og 6 % af dosis. Der foreligger utilstrækkelig information til at kunne give rekommandationer for dosisjustering for patienter, der får intermitterende hæmodialyse eller andre former for dialyse end kontinuerlig renal substitutionsterapi (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Doripenems farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke fastsat. Eftersom doripenem ikke synes at blive metaboliseret i leveren, forventes doripenems farmakokinetik ikke at være påvirket af nedsat leverfunktion.

Ældre

Alderens betydning for doripenems farmakokinetik blev evalueret hos ældre forsøgspersoner af begge køn (66-84 år). Doripenems AUC var 49 % højere hos ældre end hos unge voksne. Disse forskelle blev hovedsagelig tillagt aldersrelaterede forandringer i nyrefunktionen. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre, bortset fra hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Køn

Kønets betydning for doripenems farmakokinetik blev evalueret hos raske forsøgspersoner af begge køn. Doripenems AUC var 13 % højere hos kvinder end hos mænd. Der kræves ingen dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Racens betydning for doripenems farmakokinetik blev undersøgt i en farmakokinetisk populationsanalyse. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i gennemsnitlig doripenem-clearance på tværs af racegrupper, og der kræves derfor ingen dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Kontinuerlig brug hos dyr blev ikke afdækket i disse studier på grund af studiedesignet for toksicitet efter gentagne doser samt de farmakokinetiske forskelle i dyr og mennesker.

Der blev ikke observeret reproduktionstoksicitet i studier udført med rotter og kaniner. Relevansen af disse studier er dog begrænset, fordi studierne blev udført med dosering én gang daglig, hvilket er mindre end en tiendedel af varigheden af den daglige doripenemeksponering i dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.3.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid for rekonstituerede opløsninger: Efter rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske kan Doribax suspensionen i hætteglasset opbevares i op til 1 time ved temperatur under 30 °C før overførsel til og fortynding i infusionsposen.

Efter fortynding i infusionsposen skal Doribax-infusionsvæske, som opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab, indgives i henhold til følgende skema:

Tidsfrister, inden for hvilke rekonstitution, fortynding og infusion skal finde sted for Doribax-infusionsvæske, opløsning

Infusionsvæske, opløsning	Opløsning opbevaret ved stuetemperatur	Opløsning opbevaret i køleskab (2-8 °C)
9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske	12 timer	72 timer*
+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske	4 timer	24 timer*

* Når infusionsvæsken er fjernet fra køleskabet, skal den indgives inden for holdbarhedstiden for opbevaring ved stuetemperatur, forudsat at den samlede opbevaringstid i køleskab, tiden til temperering til stuetemperatur og infusionstiden ikke overskrider holdbarhedstiden for opbevaring i køleskab.

+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske bør ikke bruges til infusioner af varighed på mere end 1 time.

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for de tidsperioder og opløsninger, der er anført i ovenstående tabel.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet og for infusionsvæsken, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af klart glas på 20 ml (Type I).

Lægemidlet udleveres i æsker med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglassene er til engangsbrug.

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere før infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 500 mg ud fra 500 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i 500 mg hætteglasset og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske. Bland indholdet, til det er helt opløst. Infunder hele denne opløsning, således at der indgives en dosis på 500 mg doripenem.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 250 mg ud fra 500 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i 500 mg hætteglasset og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 100 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske. Bland indholdet, til det er helt opløst.
4. Fjern 55 ml af denne opløsning fra infusionsposen og kassér dette. Infunder den resterende del af opløsningen, således at der indgives en dosis på 250 mg doripenem.

Doribax infusionsvæsker varierer fra klare, farveløse opløsninger til opløsninger, som er klare og let gullige. Farvevariationer inden for dette område har ingen indflydelse på præparatets effekt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Doribax findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS-TILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Trunhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Ikke relevant.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doribax 250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
doripenem

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 250 mg doripenem

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Til engangsbrug

8. UDLØBSDATO

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doribax 250 mg pulver til infusionsvæske
doripenem

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg doripenem (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

i.v.-anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doribax 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
doripenem

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 500 mg doripenem

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Til engangsbrug

8. UDLØBSDATO

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doribax 500 mg pulver til infusionsvæske
doripenem

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg doripenem (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

500 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

i.v.-anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/467/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Doribax 250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning doripenem

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Doribax
3. Sådan bruges Doribax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Doribax indeholder det aktive stof doripenem. Dette lægemiddel er et antibiotikum, der virker ved at dræbe forskellige former for bakterier, der forårsager infektion forskellige steder i kroppen.

Doribax anvendes til voksne mod følgende infektioner:

- Lungebetændelse, som du smittes med på hospitalet eller lignende steder. Dette kan f.eks. være lungebetændelse, som du smittes med, hvis du ligger i respirator.
- Komplicerede infektioner i mave eller tarm.
- Komplicerede urinvejsinfektioner, bl.a. nyrebetændelse og infektioner, som har spredt sig til blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Doribax

Brug ikke Doribax

- Hvis du er allergisk over for doripenem.
- Hvis du er allergisk over for andre antibiotika, f.eks. penicillin, cefalosporin eller carbapenem (der bruges til behandling af forskellige infektioner), da du så også kan være allergisk over for Doribax.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis et eller flere af ovenstående gælder for dig. Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Doribax, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Doribax, og hvis du har:

- Problemer med nyrerne. Lægen vil muligvis reducere din dosis af Doribax.
- Diaré. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har blodig diaré før, under eller efter behandlingen med Doribax. Det skyldes, at du måske kan have tarmbetændelse (en tilstand, som kaldes colitis). **Du må ikke tage nogen form for medicin mod diaré uden at tale med lægen først.**
- Lidelser i centralnervesystemet såsom slagtilfælde eller tidligere anfald af kramper. Der er indberettet krampeanfald under behandling med Doribax og antibiotika, der virker på samme måde som Doribax. Selv om antibiotika som Doribax dræber visse bakterier, er der andre

bakterier og svampe, som kan vokse mere end normalt. Dette kaldes superinfektion. Lægen vil kontrollere dig for superinfektion og behandle dig, hvis det er nødvendigt.

Doribax må ikke inhaleres, da det kan forårsage betændelse (inflammation) i lungerne (pneumonitis).

Børn og teenagere

Doribax bør ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig viden til, at man er sikker på, at Doribax kan anvendes til børn og unge uden risiko.

Brug af anden medicin sammen med Doribax

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- **valproinsyre eller natriumvalproat** (bruges til behandling af epilepsi, bipolar lidelse (maniodepressiv sygdom), migræne eller skizofreni)
- **probenecid** (bruges til behandling af podagra eller høje koncentrationer af urinsyre i blodet).

Din læge vil beslutte, om du kan bruge Doribax i kombination med disse lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Doribax, hvis:

- du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid. Lægen vil beslutte, om du skal bruge Doribax.
- du ammer eller planlægger at amme. Små mængder af dette lægemiddel kan udskilles i modermælken og dermed påvirke barnet. Lægen vil derfor beslutte, om du skal bruge Doribax, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Doribax vil påvirke din evne til at køre bil, motorcykel eller cykle eller til at arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan bruges Doribax

Hvor meget Doribax bliver der indgivet?

- Lægen beslutter, hvor meget Doribax du har brug for og i hvor lang tid.

Voksne (herunder personer over 65 år)

- Den sædvanlige dosis er 500 mg hver 8. time. Hver dosis gives over en periode på 1 eller 4 timer.
- Behandlingsforløbet varer normalt 5-14 dage.
- Hvis du har nyreproblemer, kan det være, at din læge nedsætter din Doribax-dosis til 250 mg givet i løbet af 1 eller 4 timer hver 8. eller 12. time.

Sådan indgives Doribax

- Doribax klargøres og indgives af en læge eller sygeplejerske. Det gives som en intravenøs infusion i en af dine blodårer (også kendt som et "drop") i løbet af 1 eller 4 timer.

Hvis du har fået for meget Doribax

Symptomerne på overdosering kan omfatte udslæt. Henvend dig straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er bange for, at du har fået for meget Doribax.

Hvis du har glemt at få Doribax

Henvend dig straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er bange for, at du ikke har fået en Doribax-dosis. Det er vigtigt, at du får behandling med Doribax så længe, som lægen mener, at du har behov for det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks din læge, hvis du får en af disse bivirkninger - du kan have behov for akut lægehjælp:

- Pludselige hævelser i læber, ansigt, hals eller tunge, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret. Det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi), som kan være livstruende.
- Alvorlige hudreaktioner med et udbredt udslæt med hudafskalning og blærer i mund og øjne og på kønsorganer (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom).
- Hvis du får blodig diaré før, under eller efter behandlingen med Doribax (*Clostridium difficile*-colitis).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Udslæt, kløe eller nældefeber
- Diaré
- Kvalme
- Årebetændelse (flebitis) ved indstiksstedet for den intravenøse infusion (eller ”drop”)
- Svampeinfektion i munden (trøske) eller skeden
- Øget indhold af visse leverenzymmer i blodet.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- Nedsat antal blodplader i blodet, hvilket kan øge risikoen for at få blå mærker eller bløde
- Nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge risikoen for infektioner
- Krampeanfald.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset (efter Exp). De første to cifre angiver måneden. De næste fire cifre angiver året. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Doribax indeholder:

- Aktivt stof: doripenem. Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 250 mg doripenem.

Udseende og pakningsstørrelser

Doribax er et hvidt eller let gulligt offwhite krystallinsk pulver i et hætteglas af glas. Doribax leveres i æsker med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Hætteglassene er til engangsbrug.

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere før infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 250 mg ud fra 250 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i hætteglasset, og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 50 ml eller 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 50 ml eller 100 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske. Bland indholdet, til det er helt opløst. Infunder hele denne opløsning, således at der indgives en dosis på 250 mg doripenem.

Doribax infusionsvæsker, varierer fra klare, farveløse opløsninger til opløsninger, som er klare og let gullige. Farvevariationer inden for dette område har ingen indflydelse på produktets virkning.

Opbevaring af rekonstituerede opløsninger

Efter rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml natriumchloridinjektionsvæske (0,9 %) kan Doribax-infusionsvæsken i hætteglasset opbevares i op til 1 time ved temperaturer under 30 °C før overførsel til og fortynding i infusionsposen.

Efter fortynding i infusionsposen skal Doribax-infusionsvæske, som opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab, indgives i henhold til følgende skema:

Tidsfrister, inden for hvilke rekonstitution, fortynding og infusion skal finde sted for Doribax infusionsvæske, opløsning

Infusionsvæske, opløsning	Opløsning opbevaret ved stuetemperatur	Opløsning opbevaret ved 2-8 °C (køleskab)
9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske	12 timer	72 timer*
+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske	4 timer	24 timer*

* Når infusionsvæsken er fjernet fra køleskabet, skal den indgives inden for holdbarhedstiden for opbevaring ved stuetemperatur, forudsat at den samlede opbevaringstid i køleskab, tiden til temperering til stuetemperatur og infusionstiden ikke overskrider holdbarhedstiden for opbevaring i køleskab.

+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske bør ikke bruges til infusioner af varighed på mere end 1 time.

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for de tidsperioder og opløsninger, der er anført i ovenstående tabel.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være over 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Doribax 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning doripenem

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Doribax
3. Sådan bruges Doribax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Doribax indeholder det aktive stof doripenem. Dette lægemiddel er et antibiotikum, der virker ved at dræbe forskellige former for bakterier, der forårsager infektion forskellige steder i kroppen.

Doribax anvendes til voksne mod følgende infektioner:

- Lungebetændelse, som du smittes med på hospitalet eller lignende steder. Dette kan f.eks. være lungebetændelse, som du smittes med, hvis du ligger i respirator.
- Komplicerede infektioner i mave eller tarm.
- Komplicerede urinvejsinfektioner, bl.a. nyrebetændelse og infektioner, som har spredt sig til blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Doribax

Brug ikke Doribax

- Hvis du er allergisk over for doripenem.
- Hvis du er allergisk over for andre antibiotika, f.eks. penicillin, cefalosporin eller carbapenem (der bruges til behandling af forskellige infektioner), da du så også kan være allergisk over for Doribax.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis et eller flere af ovenstående gælder for dig. Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Doribax, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Doribax, og hvis du har:

- Problemer med nyrerne. Lægen vil muligvis reducere din dosis af Doribax.
- Diaré. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har blodig diaré før, under eller efter behandlingen med Doribax. Det skyldes, at du måske kan have tarmbetændelse (en tilstand, som kaldes colitis). **Du må ikke tage nogen form for medicin mod diaré uden at tale med lægen først.**
- Lidelser i centralnervesystemet såsom slagtilfælde eller tidligere anfald af kramper. Der er indberettet krampeanfald under behandling med Doribax og antibiotika, der virker på samme måde som Doribax. Selv om antibiotika som Doribax dræber visse bakterier, er der andre

bakterier og svampe, som kan vokse mere end normalt. Dette kaldes superinfektion. Lægen vil kontrollere dig for superinfektion og behandle dig, hvis det er nødvendigt.

Doribax må ikke inhaleres, da det kan forårsage betændelse (inflammation) i lungerne (pneumonitis).

Børn og teenagere

Doribax bør ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig viden til, at man er sikker på, at Doribax kan anvendes til børn og unge uden risiko.

Brug af anden medicin sammen med Doribax

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- **valproinsyre eller natriumvalproat** (bruges til behandling af epilepsi, bipolar lidelse (maniodepressiv sygdom), migræne eller skizofreni)
- **probenecid** (bruges til behandling af podagra eller høje koncentrationer af urinsyre i blodet).

Din læge vil beslutte, om du kan bruge Doribax i kombination med disse lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Doribax, hvis:

- du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid. Lægen vil beslutte, om du skal bruge Doribax.
- du ammer eller planlægger at amme. Små mængder af dette lægemiddel kan udskilles i modermælken og dermed påvirke barnet. Lægen vil derfor beslutte, om du skal bruge Doribax, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Doribax vil påvirke din evne til at køre bil, motorcykel eller cykle eller til at arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan bruges Doribax

Hvor meget Doribax bliver der indgivet?

- Lægen beslutter, hvor meget Doribax du har brug for og i hvor lang tid.

Voksne (herunder personer over 65 år)

- Den sædvanlige dosis er 500 mg hver 8. time. Hver dosis gives over en periode på 1 eller 4 timer.
- Behandlingsforløbet varer normalt 5-14 dage.
- Hvis du har nyreproblemer, kan det være, at din læge nedsætter din Doribax-dosis til 250 mg givet i løbet af 1 eller 4 timer hver 8. eller 12. time.

Sådan indgives Doribax

- Doribax klargøres og indgives af en læge eller sygeplejerske. Det gives som en intravenøs infusion i en af dine blodårer (også kendt som et "drop") i løbet af 1 eller 4 timer.

Hvis du har fået for meget Doribax

Symptomerne på overdosering kan omfatte udslæt. Henvend dig straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er bange for, at du har fået for meget Doribax.

Hvis du har glemt at få Doribax

Henvend dig straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er bange for, at du ikke har fået en Doribax-dosis. Det er vigtigt, at du får behandling med Doribax så længe, som lægen mener, at du har behov for det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks din læge, hvis du får en af disse bivirkninger - du kan have behov for akut lægehjælp:

- Pludselige hævelser i læber, ansigt, hals eller tunge, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret. Det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi), som kan være livstruende.
- Alvorlige hudreaktioner med et udbredt udslæt med hudafskalning og blærer i mund og øjne og på kønsorganer (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom).
- Hvis du får blodig diaré før, under eller efter behandlingen med Doribax (*Clostridium difficile*-colitis).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Udslæt, kløe eller nældefeber
- Diaré
- Kvalme
- Årebetændelse (flebitis) ved indstiksstedet for den intravenøse infusion (eller ”drop”)
- Svampeinfektion i munden (trøske) eller skeden
- Øget indhold af visse leverenzymmer i blodet.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- Nedsat antal blodplader i blodet, hvilket kan øge risikoen for at få blå mærker eller bløde
- Nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge risikoen for infektioner
- Krampeanfald.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset (efter Exp). De første to cifre angiver måneden. De næste fire cifre angiver året. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Doribax indeholder:

- Aktivt stof: doripenem. Hvert hætteglas indeholder doripenemmonohydrat svarende til 500 mg doripenem.

Udseende og pakningsstørrelser

Doribax er et hvidt eller let gulligt offwhite krystallinsk pulver i et hætteglas af glas. Doribax leveres i æsker med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Hætteglassene er til engangsbrug.

Doribax skal rekonstitueres og dernæst fortyndes yderligere før infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 500 mg ud fra 500 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i 500 mg hætteglasset, og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle, og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 100 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske. Bland indholdet, til det er helt opløst. Infunder hele denne opløsning, således at der indgives en dosis på 500 mg doripenem.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning med dosis på 250 mg ud fra 500 mg hætteglas

1. Tilsæt 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i hætteglasset, og ryst det, til der dannes en suspension.
2. Inspicer suspensionen visuelt for fremmedlegemer. Bemærk: Suspensionen er ikke beregnet til direkte infusion.
3. Træk suspensionen op i en injektionssprøjte med kanyle, og tilsæt den i en infusionspose indeholdende enten 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 100 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske, og bland indholdet, til det er helt opløst. Fjern 55 ml af denne opløsning fra infusionsposen og kassér dette.
4. Infunder den resterende del af opløsningen, således at der indgives en dosis på 250 mg doripenem.

Doribax infusionsvæsker, varierer fra klare, farveløse opløsninger til opløsninger, som er klare og let gullige. Farvevariationer inden for dette område har ingen indflydelse på produktets virkning.

Opbevaring af rekonstituerede opløsninger

Efter rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml natriumchloridinjektionsvæske (0,9 %) kan Doribax-infusionsvæsken i hætteglasset opbevares i op til 1 time ved temperaturer under 30 °C før overførsel til og fortynding i infusionsposen.

Efter fortynding i infusionsposen skal Doribax-infusionsvæske, som opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab, indgives i henhold til følgende skema:

Tidsfrister, inden for hvilke rekonstitution, fortynding og infusion skal finde sted for Doribax infusionsvæske, opløsning

Infusionsvæske, opløsning	Opløsning opbevaret ved stuetemperatur	Opløsning opbevaret ved 2-8 °C (køleskab)
9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske	12 timer	72 timer*
+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske	4 timer	24 timer*

* Når infusionsvæsken er fjernet fra køleskabet, skal den indgives inden for holdbarhedstiden for opbevaring ved stuetemperatur, forudsat at den samlede opbevaringstid i køleskab, tiden til temperering til stuetemperatur og infusionstiden ikke overskrider holdbarhedstiden for opbevaring i køleskab.

+ 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske bør ikke bruges til infusioner af varighed på mere end 1 time.

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for de tidsperioder og opløsninger, der er anført i ovenstående tabel.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være over 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.