

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doribax 250 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioipullo sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 250 mg doripeneemiä.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten. (infuusiokuiva-aine)

Valkoinen tai hieman kellertävä luonnonvalkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doribax on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- sairaalassa saatu keuhkokuume, myös ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannokset ja antotapa on esitetty seuraavassa taulukossa infektiotittain:

Infektio	Annostus	Annosväli	Infuusion kesto
Sairaalassa saatu keuhkokuume, myös respiraattorihoitoon liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 g*	8 tunnin välein	1 tai 4 tuntia**
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	500 mg	8 tunnin välein	1 tunti
Komplisoitunut virtsatietulehdus, myös pyelonefriitti	500 mg	8 tunnin välein	1 tunti

* 1 g:n annosta 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona voidaan harkita, jos potilaan munuaispuhdistuma on lisääntynyt (etenkin jos glomerulusuodossnopeus (GFR_{CG}) ≥ 150 ml/min) ja/tai infektiot, joita aiheuttavat gramnegatiiviset nonfermentoivat patogeenit (esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.). Tämä annostus perustuu farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

** Pääasiassa farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen perusteella neljä tuntia kestävä infuusio voi olla tarkoituksenmukaisempi potilaille, joilla on tavallista vähemmän herkkien taudinaiheuttajien aiheuttama infektio (ks. kohta 5.1). Tätä annostusta tulisi harkita myös erityisen vaikeiden infektioiden kohdalla.

Hoidon kesto

Doripeneemihoidon tavanomainen kesto on 5–14 vuorokautta, mikä määräytyy infektion vaikeuden, infektiokohdan, infektion aiheuttaneen patogeenin ja potilaan kliinisen vasteen perusteella. Hoidon tavanomainen kesto on 10–14 vuorokautta sairaalasyntyisen pneumonian yhteydessä, ventilaattoripneumonia mukaan lukien. Gramnegatiivisten nonfermentoivien patogeenien (esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.) aiheuttaman infektion yhteydessä hoidon kesto asettuu usein vaihteluvälillä ylärajalle (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa doripeneemiä annettiin enintään 14 päivän ajan eikä pidempiaikaisen hoidon turvallisuutta ole tutkittu. Kun hoito on aloitettu laskimoon annettavalla doripeneemi-infusiolla, voidaan siirtyä sopivaan suun kautta otettavaan hoitoon sen jälkeen, kun potilaan kliininen tila on kohentunut.

lääkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

lääkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse säätää lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. jäljempänä *Munuaisten vajaatoiminta* ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) > 50–≤ 80 ml/min), annoksen säätö ei ole tarpeen.

Jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCl ≥ 30–≤ 50 ml/min), doripeneemiannos on 250 mg 8 tunnin välein (ks. kohta 6.6). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl alle 30 ml/min), doripeneemiannos on 250 mg 12 tunnin välein (ks. kohta 6.6). Annosta on säädettävä vastaavasti, jos potilaan hoitoon määrätään 1 g:n annoksia 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta: 500 mg 8 tunnin välein; vaikea munuaisten vajaatoiminta: 500 mg 12 tunnin välein).

Doripeneemin käytöstä on vain vähän tietoa ja sen käytöstä on odotettavissa kohonnut altistus doripeneemille ja sen metaboliitille (doripeneemi-M-1). Siksi Doribaxia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Dialyysihoidon saavien potilaiden annostus

Doribaxin annostus- ja antosuositukset jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saaville potilaille esitetään seuraavassa taulukossa:

CRRT-toimenpide	Glomerulusten suodatusnopeus	Annos	Antotiheys	Infuusion kesto ^{a,b}	Kohdepitoisuus (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5–30 ml/min	500 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l

CRRT: jatkuva munuaisten korvaushoito (continuous renal replacement therapy); CVVH: jatkuva venovenooosi hemofiltratiohoito (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: jatkuva venovenooosi hemodiafiltraatiohoito (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (minimum inhibitory concentration)

^a Jos potilaalla on akuutti munuaisten vajaatoiminta ja hän saa jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa (CRRT), infuusion keston on oltava 4 tuntia, ja samalla on otettava huomioon akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mahdollisesti suurentunut karbapeneemien munuaisista riippumaton puhdistuma.

^b Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa (CRRT) saavien potilaiden infuusion kesto voi olla joko 1 tai 4 tuntia. 4 tuntia kestävä infuusio saattaa lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tekijöiden perusteella soveltua paremmin sen ajanjakson prosenttiosuuden maksimoimiseen antovälin aikana, jolloin doripeneemipitoisuus plasmassa on suurempi kuin pienin bakteerien kasvun estävä pitoisuus (%T > MIC) (ks. kohta 5.1).

Jatkuvan munuaisten korvaushoidon yhteydessä ei ole annettu annossuosituksia sellaisten taudinaiheuttajien osalta, joiden MIC > 1 mg/l, koska doripeneemi ja doripeneemi-M-1-metaboliitti saattavat kertyä elimistöön (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jatkovaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden hoidon turvallisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin, koska kliinistä tietoa on vähän ja altistuksen doripeneemi-M-1-metaboliitille odotetaan olevan suurentunut (ks. kohta 4.4).

Tietoa ei kuitenkaan ole riittävästi suositusten antamiseksi muuntotyypistä dialyysihoidon saavien potilaiden annoksen säätämiseen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Doribax-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Doribax sekoitetaan käyttövalmiiksi ja sen jälkeen laimennetaan (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan 1 tai 4 tuntia kestävässä infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamilääkkeelle (esim. penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Valittaessa doripeneemiä yksittäisen potilaan hoitoon on otettava huomioon karbapeneemien aiheellisuus mm. seuraavien tekijöiden perusteella: infektion vaikeusaste, resistenssin esiintyvyys muille sopiville bakteerilääkkeille ja riskit karbapeneemeille resistenttien bakteerien valikoitumiseen.

Antibiootin valinnassa ja annostuksessa on oltava varovainen, jos potilaalla on viivästynyt ventilaattoripneumonia (> 5 sairaalahoitopäivän jälkeen) tai muu sairaalasyntyinen pneumonia, kun taudinaiheuttajaksi epäillään tai on vahvistunut patogeeni, jonka herkkyys on heikentynyt, esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp. (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Jonkin aminoglykosidivalmisteen samanaikainen käyttö saattaa olla aiheellista, jos hyväksyttyyn käyttöaiheeseen epäillään tai osoitetaan liittyvän *Pseudomonas aeruginosa* -infektio (ks. kohta 4.1).

Yliherkkyysreaktiot

Beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Ennen kuin Doribax-hoito aloitetaan, potilaan aiemmat yliherkkyysreaktiot muille tähän lääkeaineryhmään kuuluville vaikuttaville aineille tai beetalaktaamiantibiooteille on selvitettävä tarkoin. Doribax-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt tällaisia reaktioita. Jos potilaalle ilmaantuu yliherkkyysreaktio doripeneemille, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Vakava akuutti yliherkkyysreaktio (anafylaktinen reaktio) edellyttää välittömiä hoitotoimenpiteitä.

Kouristuskohtaukset

Karbapeneemeillä, doripeneemi mukaan lukien, toteutetun hoidon yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Kouristuskohtauksia esiintyi doripeneemillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin potilailla, joilla oli ennestään keskushermostosairaus (esim. aivohalvaus tai aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia), heikentynyt munuaisten toiminta, sekä yli 500 mg:n annoksia käytettäessä.

Pseudomembranoottinen koliitti

Clostridium difficile-infektion aiheuttamaa pseudomembranoottista koliittia on raportoitu Doribax-hoidon yhteydessä ja se saattaa vaihdella vaikeudeltaan lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi on tärkeää ottaa tämä huomioon diagnosoitaessa potilaita, joilla esiintyy ripulia Doribax-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Resistenttien bakteerien liikakasvu

Muiden antibioottien tavoin myös doripeneemin antamiseen on liittynyt vähemmän herkkien bakteerikantojen kehittymistä ja valikoitumista. Potilaan tilaa tulee huolellisesti tarkkailla hoidon aikana. Jos hoidon aikana ilmaantuu superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Doribax-valmisteen pitkäaikaista käyttöä tulee välttää.

Yhteisvaikutukset valproiinihapon kanssa

Doripeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Inhalaatiokäyttöön liittyvä pneumoniitti

Kun Doribax-valmistetta käytettiin tutkimuksen yhteydessä inhalaationa, potilailla esiintyi pneumoniittia. Siksi doripeneemiä ei saa antaa inhalaationa.

Jatkuva munuaisten korvaushoito

Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavan potilaan altistus doripeneemi-M-1-metaboliitille saattaa suurentua pitoisuuksiin, joista ei ole tällä hetkellä saatavana turvallisuustietoja *in vivo*. Metaboliitilla ei ole farmakologista kohdeaktiivisuutta, mutta sen muita mahdollisia farmakologisia vaikutuksia ei tunneta. Tämän vuoksi hoidon turvallisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa hoidettu potilaspopulaatio

Sairaalassa saatua keuhkokuumetta sairastavilla potilailla (N=979) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa 60 prosenttia kliinisesti arvioitavissa olleista Doribax-hoitoa saaneista potilaista sairasti respiraattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta. Näistä 50 prosentilla oli myöhäisessä vaiheessa ilmaantunut respiraattorihoitoon liittyvä keuhkokuume (määritelty keuhkokuumeeksi, joka ilmaantuu yli viisi vuorokautta kestäneen mekaanisen ventilaation jälkeen), 54 prosentin APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II -pisteet olivat yli 15 ja 32 prosenttia hoidettiin samanaikaisesti aminoglykosideilla (76 prosenttia yli 3 vuorokautta).

Komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavilla potilailla (N=962) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa mikrobiologisesti arvioitavissa olleiden Doribax-hoitoa saaneiden potilaiden infektion yleisin anatominen sijaintikohta oli umpilisäke (62 %). Näistä potilaista 51 prosentilla oli hoidon alkaessa yleistynyt peritoniitti. Muita infektiolähteitä olivat paksusuolen perforaatio (20 %), komplisoitunut sappirakkotulehdus (5 %) ja muiden paikkojen infektiot (14 %). Potilaista 11 prosentilla APACHE II -pisteet olivat yli 10 ja 9,5 prosentilla oli leikkauksenjälkeisiä infektioita, 27 prosentilla oli hoidon alkaessa yksittäinen tai useita vatsansisäisiä märkäpesäkkeitä ja 4 prosentilla oli samanaikainen bakteremia.

Komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavilla potilailla (N=1179) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa mikrobiologisesti arvioitavissa olleista Doribax-hoitoa saaneista potilaista 52 prosentilla oli komplisoitunut alemmien virtsateiden infektio ja 48 prosentilla oli pyelonefriitti, joka 16 prosentilla oli komplisoitunut. Kaikkiaan 54 prosentilla potilaista oli hoidon alkaessa pitkäaikainen komplikaatio, 9 prosentilla oli samanaikainen bakteremia ja 23 prosentilla oli levofloksasiinille resistentti virtsatieinfektion aiheuttaja.

Kokemuksia valmisteen käytöstä potilaille, joiden immuunijärjestelmä on vakavasti heikentynyt, immunosuppressiivista hoitoa saavista ja vaikeaa neutropeniaa sairastavista potilaista on vähän, koska tällaiset potilaat rajattiin faasin III tutkimusten ulkopuolelle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doripeneemi metaboloituu vähäisessä määrin tai ei lainkaan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien välityksellä. *In vitro* -tutkimusten tulosten perusteella doripeneemin ei odoteta estävän tai indusoivan CYP450-entsyymien toimintaa. Siksi CYP450-järjestelmään liittyviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän (ks. kohta 5.2).

Doripeneemin ja valproiinihapon samanaikaisen käytön on osoitettu merkitsevästi pienentävän seerumin valproiinihappopitoisuutta terapeuttilä alueen alapuolelle. Pienentynyt valproiinihappopitoisuus voi johtaa riittämättömään tehoon kohtauksien estämisessä. Yhteisvaikutustutkimuksessa seerumin valproiinihappopitoisuudet pienenevät merkittävästi (AUC laski 63 %), kun doripeneemiä ja valproiinihappoa annettiin samanaikaisesti. Yhteisvaikutus alkoi nopeasti. Koska potilaat saivat vain neljä annosta doripeneemiä, ei voida sulkea pois pidempään jatkuvan samanaikaisen käytön aiheuttamaa valproiinihappopitoisuuden pienenemistä edelleen.

Valproiinihappopitoisuuden pientymistä on raportoitu myös, kun valproiinihappoa annettiin samanaikaisesti muiden karbapeneemien kanssa. Tällöin valproiinihappopitoisuudet pienenevät 60–100 % noin kahden vuorokauden kuluessa. Siksi vaihtoehtoisia mikrobilääkkeitä tai täydentäviä epilepsialääkkeitä on harkittava.

Probenesidi kilpailee doripeneemin kanssa munuaisten tubulaarisesta erityksestä ja vähentää doripeneemin munuaispuhdistumaa. Doripeneemin keskimääräinen AUC-arvo suureni 75 %, kun sitä annettiin yhteisvaikutustutkimuksessa samanaikaisesti probenesidin kanssa. Probenesidin ja Doribax-valmisteen samanaikaista antoa ei siksi suositella. Doripeneemin yhteisvaikutusta muiden munuaisten tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Doripeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Doribax-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö doripeneemi ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehty tutkimus osoitti, että doripeneemi ja sen metaboliitit erittyvät maitoon. Päätös imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Doribax-hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Doribax-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Doripeneemihoidon mahdollisista vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Laskimoon annettu doripeneemi-injektio ei vaikuttanut haitallisesti hoitoa saaneiden uros- ja naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen, postnataaliseen kehitykseen eikä jälkeläisten lisääntymiseen 1 g/kg/vrk suuruisinakaan annoksina käytettynä (AUC-arvon perusteella vähintään 500 mg 8 tunnin välein ihmiselle annettuja annoksia vastaava altistus).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Doribax-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Raportoitujen haittavaikutusten perusteella Doribax-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen turvallisuutta arvioitiin 3142 aikuispotilaalla (joista 1817 sai Doribax-hoitoa) vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Doribax-hoitoa annoksina 500 mg kahdeksan tunnin välein saaneista 32 %:lla esiintyi haittavaikutuksia. Doribax-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi kaikkiaan 0,1 %:lla potilaista. Doribax-hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (0,1 %), ripuli (0,1 %), kutina (0,1 %), ulkosynnyttimien sieni-infektio (0,1 %), maksaentsyymiarvojen suureneminen (0,2 %) ja ihottuma (0,2 %). Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (10 %), ripuli (9 %) ja pahoinvointi (8 %).

Turvallisuusprofiili noin 500 potilaalla, jotka saivat 1 g:n Doribax-valmistetta 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona vaiheen I, II ja III kliinisissä tutkimuksissa, vastasi 500 mg:n annoksen 8 tunnin välein saaneiden potilaiden turvallisuusprofiilia.

Haittavaikutustaulukko

Doribax-valmistella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Doribax-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset	
Infektiot	Yleinen: suun kandidiaasi, ulkosynnyttimien sieni-infektio
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: trombosytopenia, neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen: yliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4) Tuntematon: anafylaksia (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Hyvin yleinen: päänsärky Melko harvinainen: kouristuskouristukset (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Yleinen: laskimotulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: pahoinvointi, ripuli Melko harvinainen: <i>C. difficile</i> -koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen: maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen: kutina, ihottuma Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

4.9 Yliannostus

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat doripeneemiä 2 g:n annoksen 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein 10–14 päivän aikana, ihottumaa esiintyi erittäin yleisesti (5 koehenkilöllä 8 koehenkilöstä). Ihottuma parani 10 päivän kuluttua doripeneemin antamisen lopettamisesta.

Yliannostuksen yhteydessä Doribax-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes lääkeaine on poistunut munuaisten kautta elimistöstä. Doribax voidaan poistaa elimistöstä jatkuvan munuaisten korvaushoidon tai hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2). Kummankaan näiden hoitokeinon käytöstä yliannostuksen hoitoon ei kuitenkaan ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH04.

Vaikutusmekanismi

Doripeneemi on synteettinen karbapeneemien ryhmään kuuluva bakteerilääke.

Doripeneemi vaikuttaa bakterisidisesti estämällä bakteerin soluseinämän biosynteesiä. Doripeneemi inaktivoi useita tärkeitä penisilliiniä sitovia proteiineja (penicillin-binding proteins, PBP) ja estää siten soluseinämän synteesiä, mikä johtaa solukuolemaan.

Doripeneemin *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että se antagonisoi muita bakteerilääkkeitä ja muut bakteerilääkkeet antagonisoivat doripeneemiä vain vähäisessä määrin. Amikasiinin ja levofloksasiinin yhteydessä on havaittu additiivista vaikutusta tai heikkoa synergiaa *Pseudomonas aeruginosa* -mikrobiin, ja daptomysiinin, linetsolidin, levofloksasiinin ja vankomysiinin kanssa grampositiivisiin bakteereihin.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muillakin beetalaktaameihin kuuluvilla mikrobilääkkeillä, prekliinisissä farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa tutkimuksissa on osoitettu, että aika, jona doripeneemipitoisuus plasmassa on suurempi kuin pienin infektion aiheuttavan bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus (%T > MIC), korreloi parhaiten sen tehon kanssa. Toteutetuista vaiheen III tutkimuksista ja populaatiofarmakokineettisistä tiedoista saatujen taudinaiheuttajien herkkyystulosten perusteella tehtiin Monte Carlo -simulaatiot, jotka osoittivat, että %T > MIC-tavoitearvo 35 % saavutettiin yli 90 %:lla sairaalassa saatua keuhkokuumetta, komplisoitunutta virtsatieinfektiota ja komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavista heidän munuaistensa toiminnasta riippumatta.

Pidentämällä doripeneemin infuusioaikaa neljään tuntiin, saadaan maksimaalinen % T > MIC-arvo, mikä on peruste vaihtoehdolle antaa infusio neljän tunnin kestoisena sairaalassa saatua keuhkokuumetta, myös respiraattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta sairastaville. Jotta vähintään 95 prosentilla potilaista saavutetaan 50 % T > MIC-arvo, neljän tunnin kestoisen infusio voi sopia paremmin vakavasti sairaille tai potilaille, joiden immuunivaste on alentunut, kun doripeneemin MIC-arvon tunnetuille tai epäillyille patogeeneille on osoitettu tai sen oletetaan olevan > 0,5 mg/l (ks. kohta 4.2). Monte Carlo -simulaatiot tukevat 500 mg:n annoksen antamista 4 tunnin kestoisena infusiona 8 tunnin välein, kun kohteena olevan taudinaiheuttajan MIC-arvo on doripeneemin käytön yhteydessä ≤ 4 mg/l ja kun potilaan munuaisten toiminta on normaali.

Resistenssimekanismit

Doripeneemiin vaikuttavia bakteerien resistenssimekanismeja ovat vaikuttavan aineen inaktivoituminen karbapeneemiä hydrolysoivien entsyymien vaikutuksen, mutatoituneiden tai hankinnaisten penisilliiniä sitovien proteiinien, ulomman kalvon läpäisevyyden heikkenemisen ja aktiivisen poistopumpun (efflux) seurauksena. Doripeneemi ei hydrolysoitu useimpien beetalaktamaasien, myöskään grampositiivisten eikä gramnegatiivisten bakteerien tuottamien penisillinaasien ja kefalosporinaasien, vaikutuksesta suhteellisen harvinaisia karbapeneemia hydrolysoivia beetalaktamaaseja lukuun ottamatta. Muille karbapeneemeille resistentit lajit ovat yleensä resistenttejä myös doripeneemille. Metisilliiniresistenttejä stafylokokkibakteereja tulee aina pitää doripeneemille resistentteinä. Doripeneemin on osoitettu valikoivan muiden mikrobilääkkeiden, myös karbapeneemien, tavoin resistenttejä bakteerikantoja.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät antibioottien herkkyysrajat (MIC-rajat) ovat seuraavat:

Lajista riippumattomat	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
Stafylokokit	päätelty metisilliiniherkkyuden perusteella
<i>Enterobacteriaceae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> muut kuin <i>S. pneumoniae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
Enterokokit	”soveltumaton kohde”
<i>Haemophilus spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	riittämätön näyttö
Anaerobiset lajit	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l

Herkkyys

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikallista tietoa resistenssistä toivotaan saatavan erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa, kun paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

Euroopan unionin alueella on raportoitu karbapeneemeille resistenttien taudinaiheuttajien aiheuttamia paikallisia infektioryvästymiä. Seuraavassa esitetyt tiedot antavat vain likimääräisiä ohjeita siitä, onko tietty mikro-organismi herkkä doripeneemille.

Yleisesti herkät lajit:

Grampositiiviset aerobiset lajit

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (vain metisilliinille herkät kannat)* ^

Staphylococcus spp. (vain metisilliinille herkät kannat) ^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegatiiviset aerobiset lajit

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.

Anaerobiset lajit

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia\$+

*Pseudomonas aeruginosa**

Luontaisesti resistentit organismit

Grampositiiviset aerobiset lajit

Enterococcus faecium

Gramnegatiiviset aerobiset lajit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

* lajit, joihin teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa

\$ lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä

- ⁺ lajit, joista yli 50 %:ssa esiintyy hankinnaista resistenssiä yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa
[^] kaikkien metisilliiniresistenttien stafylokokkien katsotaan olevan resistenttejä doripeneemille

Tiedot kliinisistä tutkimuksista

Ventilaattoripneumonia

Tutkimus 233:lla viivästynyttä ventilaattoripneumoniaa sairastaneella potilaalla ei osoittanut 7 päivän doripeneemikuurin (1 gramma 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona) samanveroisuutta (non-inferiority) 10 päivän imipeneemi/silastatiinikuurin (1 gramma 8 tunnin välein 1 tunnin kestoisena infuusiona) kanssa.

Potilaille sai antaa lisäksi määriteltyä täydentävää hoitoa. Tutkimus keskeytettiin riippumattoman valvontatoimikunnan suosituksesta. Kliinisesti parantuneiden määrä päivän 10 hoitokäynnin päättyessä oli numeerisesti pienempi doripeneemihoidon primaarin mikrobiologisen lähtöryhmän (MITT) potilaiden (45,6 % vs 56,8 %; 95 %:n luottamusväli: -26,3 %; 3,8 %) ja lisämuuttujien (co-primary) mikrobiologisesti arvioitavissa olevissa analyysijoukoissa (microbiologically evaluable, ME) (49,1 % [28/57] vs 66,1 % [39/59]); 95 %:n luottamusväli -34,7 %; 0,8 %). Kokonaisskuolleisuus kuolinsyystä riippumatta oli 28 päivän aikana lukumääräisesti suurempi MITT-analyysijoukon doripeneemiä saaneessa ryhmässä (21,5 % vs 14,8 %; 95 %:n luottamusväli: -5,0 %; 18,5 %). Ero kliinisesti parantuneiden määrässä doripeneemiryhmän ja imipeneemi/silastatiiniryhmän välillä oli suurempi potilailla, joiden APACHE-pisteet olivat > 15 (16/45 [36 %] vs 23/46 [50 %]), sekä potilailla, joilla oli *Pseudomonas aeruginosa* -infektio 7/17 [41 %] vs 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiikka

Tutkimuksissa terveille koehenkilöille tunnin mittaisena infuusiona annetun 500 mg:n doripeneemiannoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 23 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvo oli noin 36 µg.h/ml. Tutkimuksissa terveille koehenkilöille neljän tunnin kestoisena infuusiona annetun 500 mg:n annoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 8 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ oli noin 34 µg.h/ml, ja 1 g:n annoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 17 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvo oli noin 68 µg.h/ml. Doripeneemin ei havaittu kertyvän elimistöön, kun valmistetta annettiin useina infuusiona laskimoon joko 500 mg:n tai 1 g:n annoksina kahdeksan tunnin välein 7–10 vuorokauden ajan kohdehenkilöille, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Doripeneemikerta-annoksen farmakokinetiikka on 4 tunnin kestoisena annetun infuusion jälkeen kystistä fibroosia sairastavilla aikuisilla samanlainen kuin aikuisilla, jotka eivät sairasta kystistä fibroosia. Doripeneemin turvallisuutta ja tehoa kystistä fibroosia sairastaville potilaille ei ole tutkittu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Jakautuminen

Doripeneemi sitoutuu plasman proteiineihin keskimäärin noin 8,1-prosenttisesti ja sitoutuminen on plasman pitoisuuksista riippumatonta. Vakaan tilan jakaantumistilavuus on noin 16,8 litraa, mikä on samankaltainen kuin ihmisen solunulkoinen nestetilavuus. Doripeneemi kulkeutuu hyvin moniin elimistön nesteisiin ja kudoksiin, kuten kohtukudokseen, retroperitoneaalineesteeseen, eturauhaskudokseen, sappirakon kudokseen ja virtsaan.

Biotransformaatio

Doripeneemin metabolia mikrobiologisesti inaktiiviseksi auenneesta renkaasta muodostuvaksi metaboliitiksi tapahtuu pääasiassa dehydropeptidaasi-I:n välityksellä. Doripeneemi metaboloituu vähäisessä määrin tai ei lainkaan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien välityksellä. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, ettei doripeneemi estä eikä indusoi CYP isoentsyymien 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 toimintaa.

Eliminaatio

Doripeneemi poistuu elimistöstä pääasiassa muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Doripeneemin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo plasmassa on nuorilla terveillä aikuisilla noin yksi tunti ja plasmapuhdistuman keskiarvo noin 15,9 l/tunti. Munuaispuhdistuman keskiarvo on 10,3 l/tunti. Tämän arvon suuruus samoin kuin probenesidin samanaikaisen annon yhteydessä havaittu doripeneemin eliminaation huomattava väheneminen viittaavat siihen, että

doripeneemi käy läpi glomerulussuodatuksen, tubulaarisen erityksen ja takaisinimeytymisen. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin 500 mg:n Doribax-kerta-annos, 71 % annoksesta havaittiin virtsassa muuttumattomana vaikuttavana aineena ja 15 % auenneesta renkaasta muodostuvana metaboliittina. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin 500 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä doripeneemiä, alle 1 % kokonaisradioaktiivisuudesta havaittiin ulosteissa. Doripeneemin farmakokinetiikka on lineaarista annoksilla 500 mg–2 g, kun valmiste annetaan tunnin kestoisena infuusiona, tai 500 mg–1 g, kun valmiste annetaan neljän tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun tutkimuspotilaille annettiin 500 mg:n Doribax-kerta-annos, lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} 51–79 ml/min) doripeneemin AUC-arvo suureni 1,6-kertaiseksi, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} 31–50 ml/min) AUC-arvo suureni 2,8-kertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} ≤ 30 ml/min) AUC-arvo suureni 5,1-kertaiseksi verrattuna iältään samankaltaistettuihin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (GFR_{CG} > 80 ml/min). Mikrobiologisesti inaktiiviseksi auenneesta renkaasta muodostuvan metaboliitin (doripeneemi-M-1) AUC-arvon oletetaan olevan terveisiin koehenkilöihin verrattuna merkittävästi suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilas sairastaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, annoksen säätäminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.2).

Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden Doribax-annostusta on tarpeen säätää (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa 12 loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle tutkimuspotilaalle annettiin 500 mg:n kerta-annos doripeneemiä 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon, systeeminen altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1:lle oli suurentunut terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. 12 tuntia kestäneen jatkuvan venovenoon hemofiltratiohoitokerran aikana elimistöstä poistuneen doripeneemin määrä oli noin 28 % ja doripeneemi-M-1:n määrä noin 10 % annoksesta. 12 tuntia kestäneen jatkuvan venovenoon hemodiafiltratiohoidon aikana elimistöstä poistuneen doripeneemin määrä oli noin 21 % ja doripeneemi-M-1:n määrä noin 8 % annoksesta. Jatkovaa munuaisten korvaushoitoa saaville potilaille laadittiin annostussuositukset, jotta doripeneemin systeeminen altistus saataisiin samankaltaiseksi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, kun he saavat 500 mg doripeneemiä 1 tunnin kestävässä infuusiona, jotta doripeneemipitoisuus pysyy pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden 1 mg/l yläpuolella vähintään 35 % antovälin kestoajasta ja jotta altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1-metaboliitille säilyy sen pitoisuuden alapuolella, joka havaittiin annettaessa 1 g doripeneemiä terveille tutkimushenkilöille 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein. Nämä annostussuositukset saatiin jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien tutkimuspotilaiden mallinnustiedoista ja niissä on huomioitu karbapeneemien munuaisista riippumattoman puhdistuman mahdollinen suureneminen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin. Doripeneemi-M-1:n eliminaatio oli tässä potilasryhmässä hidasta eikä puoliintumisaikaa (ja AUC-arvoa) ole kyetty tyydyttävästi määrittämään. Siksi ei välttämättä ole poissuljettua, että jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden altistus saattaa olla arvioitua suurempi ja siten suurempi kuin altistus metaboliitille annettaessa 1 g doripeneemiä terveille tutkimushenkilöille 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein. Suurentuneesta altistuksesta metaboliitille aiheutuvia seurauksia *in vivo* ei tunneta, koska farmakologisesta aktiivisuudesta, antimikrobiologista aktiivisuutta lukuun ottamatta, ei ole tietoja (ks. kohta 4.4). Jos doripeneemiannos suurennetaan jatkuvan munuaisten korvaushoidon yhteydessä suositeltuja annoksia suuremmaksi, systeeminen altistus doripeneemi-M-1-metaboliitille suurenee vieläkin enemmän. Tällaisen suurentuneen altistuksen kliinisiä seurauksia ei tiedetä.

Hemodialyysihoitoa saavien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden systeeminen altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1:lle on huomattavasti suurempi terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Kun kuusi loppuvaiheen munuaissairautta sairastavaa potilasta sai tutkimuksessa 500 mg:n kerta-annoksen doripeneemiä ja doripeneemi-M-1:tä infuusiona laskimoon, elimistöstä poistui 4 tunnin hemodialyysihoitokerran aikana doripeneemiä noin 46 % ja doripeneemi-M-1:tä noin 6 % annetusta annoksesta. Tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia annosmuutoksista intermittoivaa hemodialyysia saaville potilaille tai muiden

dialyysimenetelmien käytön yhteydessä jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa lukuun ottamatta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Doripeneemin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Koska doripeneemi ei näytä käyvän läpi maksametabolialla, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan doripeneemin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Iän vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä iäkkäillä mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä (iältään 66–84-vuotiailla). Doripeneemin AUC-arvo oli iäkkäillä aikuisilla 49 % suurempi kuin nuorilla aikuisilla. Nämä muutokset johtuivat lähinnä ikään liittyvistä munuaisten toiminnan muutoksista. Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilas sairastaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä. Doripeneemin AUC-arvo oli naisilla 13 % suurempi miehiin verrattuna. Annoksen muuttamista sukupuolen perusteella ei suositella.

Rotu

Rodun vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Doripeneemin keskimääräisessä puhdistumassa ei havaittu merkitseviä eroja eri roturyhmien välillä eikä annostuksen muuttamista rodun perusteella suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten tutkimusasetelmasta ja ihmisen ja eläinten farmakokineettisistä eroista johtuen jatkuvaa altistusta eläimillä ei näissä tutkimuksissa voitu varmentaa.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu lisääntymistoksisuutta. Näiden tutkimusten merkitys on kuitenkin rajallinen, koska tutkimukset toteutettiin käyttämällä yhtä päivittäisannosta, minkä vuoksi eläimillä päivittäinen doripeneemialtistus aika oli vain kymmenesosa päivittäisestä doripeneemialtistuksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.3.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettujen liuosten säilytys: Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä, Doribax-suspensiota voidaan säilyttää injektiopullossa enintään tunnin ajan alle 30 °C:ssa ennen valmisteen siirtämistä ja laimentamista infuusiopussiin.

Kun valmiste on laimennettu infuusiopussiin, huoneenlämmössä tai jääkaapissa säilytetty Doribax-infuusioneste on annettava seuraavan taulukon mukaisesti:

Enimmäisajat Doribax-infuusionesteen käyttövalmiiksi saattamiseen, laimentamiseen ja infuusion antamiseen

Infuusioneste, liuos	Huoneenlämmössä säilytetty liuos	Jääkaapissa (2–8 °C) säilytetty liuos
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste	12 tuntia	72 tuntia*
+ 5-prosenttinen (50 mg/ml) dekstroosi-injektioneste	4 tuntia	24 tuntia*

* Kun valmiste otetaan jääkaapista, infuusio on annettava huoneenlämmössä osoitetun säilytysajan puitteissa edellyttäen, ettei kokonaisaika (säilytys jääkaapissa, valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi ja infuusion antoaika) ylitä jääkaappisäilytykselle osoitettua säilytysaikaa.

+ 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä ei saa käyttää yli tunnin kestävään infuusioon.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu edellisessä taulukossa mainituille ajanjaksoille ja liuoksille.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen ja infuusionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasinen (Tyyppi I) 20 ml:n injektiopullo.

Lääkevalmiste on pakattu 10 injektiopullon kartonkipakkauksiin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

Doribax saatetaan käyttövalmiiksi ja edelleen laimennetaan ennen infuusion antamista.

250 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 250 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 250 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspension.
2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa vierasaineita. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio joko 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä sisältävään 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut. Infusoi koko liuosmäärä, joka sisältää 250 mg:n doripeneemiannoksen.

Doribax-infuusioneste vaihtelee kirkkaasta, värittömästä liuoksesta kirkkaaseen, hieman kellertävään liuokseen. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doribax 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 500 mg doripeneemiä.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten. (infuusiokuiva-aine)

Valkoinen tai hieman kellertävä luonnonvalkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doribax on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- sairaalassa saatu keuhkokuume, myös ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannokset ja antotapa on esitetty seuraavassa taulukossa infektiotittain:

Infektio	Annostus	Annosväli	Infuusion kesto
Sairaalassa saatu keuhkokuume, myös respiraattorihoitoon liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 g*	8 tunnin välein	1 tai 4 tuntia**
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	500 mg	8 tunnin välein	1 tunti
Komplisoitunut virtsatietulehdus, myös pyelonefriitti	500 mg	8 tunnin välein	1 tunti

* 1 g:n annosta 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona voidaan harkita, jos potilaan munuaispuhdistuma on lisääntynyt (etenkin jos glomerulusuodossnopeus (GFR_{CG}) ≥ 150 ml/min) ja/tai infektiot, joita aiheuttavat gramnegatiiviset nonfermentoivat patogeenit (esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.). Tämä annostus perustuu farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

** Pääasiassa farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen perusteella neljä tuntia kestävä infuusio voi olla tarkoituksenmukaisempi potilaille, joilla on tavallista vähemmän herkkien taudinaiheuttajien aiheuttama infektio (ks. kohta 5.1). Tätä annostusta tulisi harkita myös erityisen vaikeiden infektioiden kohdalla.

Hoidon kesto

Doripeneemihoidon tavanomainen kesto on 5–14 vuorokautta, mikä määräytyy infektion vaikeuden, infektiokohdan, infektion aiheuttaneen patogeenin ja potilaan kliinisen vasteen perusteella. Hoidon tavanomainen kesto on 10–14 vuorokautta sairaalasyntyisen pneumonian yhteydessä, ventilaattoripneumonia mukaan lukien. Gramnegatiivisten nonfermentoivien patogeenien (esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp.) aiheuttaman infektion yhteydessä hoidon kesto asettuu usein vaihteluvälillä ylärajalle (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa doripeneemiä annettiin enintään 14 päivän ajan eikä pidempiaikaisen hoidon turvallisuutta ole tutkittu. Kun hoito on aloitettu laskimoon annettavalla doripeneemi-infuusiolla, voidaan siirtyä sopivaan suun kautta otettavaan hoitoon sen jälkeen, kun potilaan kliininen tila on kohentunut.

lääkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

lääkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse säätää lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. jäljempänä *Munuaisten vajaatoiminta* ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) > 50–≤ 80 ml/min), annoksen säätö ei ole tarpeen.

Jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCl ≥ 30–≤ 50 ml/min), doripeneemiannos on 250 mg 8 tunnin välein (ks. kohta 6.6). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl alle 30 ml/min), doripeneemiannos on 250 mg 12 tunnin välein (ks. kohta 6.6). Annosta on säädettävä vastaavasti, jos potilaan hoitoon määrätään 1 g:n annoksia 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta: 500 mg 8 tunnin välein; vaikea munuaisten vajaatoiminta: 500 mg 12 tunnin välein).

Doripeneemin käytöstä on vain vähän tietoa ja sen käytöstä on odotettavissa kohonnut altistus doripeneemille ja sen metaboliitille (doripeneemi-M-1). Siksi Doribaxia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Dialyysihoidoa saavien potilaiden annostus

Doribaxin annostus- ja antosuositukset jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saaville potilaille esitetään seuraavassa taulukossa:

CRRT-toimenpide	Glomerulusten suodatusnopeus	Annos	Antotiheys	Infuusion kesto ^{a,b}	Kohdepitoisuus (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5–30 ml/min	500 mg	12 tunnin välein	4 tuntia	≤ 1 mg/l

CRRT: jatkuva munuaisten korvaushoito (continuous renal replacement therapy); CVVH: jatkuva venovenooosi hemofiltratiohoito (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: jatkuva venovenooosi hemodiafiltraatiohoito (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (minimum inhibitory concentration)

^a Jos potilaalla on akuutti munuaisten vajaatoiminta ja hän saa jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa (CRRT), infuusion keston on oltava 4 tuntia, ja samalla on otettava huomioon akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mahdollisesti suurentunut karbapeneemien munuaisista riippumaton puhdistuma.

^b Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa (CRRT) saavien potilaiden infuusion kesto voi olla joko 1 tai 4 tuntia. 4 tuntia kestävä infuusio saattaa lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tekijöiden perusteella soveltua paremmin sen ajanjakson prosenttiosuuden maksimoimiseen antovälin aikana, jolloin doripeneemipitoisuus plasmassa on suurempi kuin pienin bakteerien kasvun estävä pitoisuus (%T > MIC) (ks. kohta 5.1).

Jatkuvan munuaisten korvaushoidon yhteydessä ei ole annettu annossuosituksia sellaisten taudinaiheuttajien osalta, joiden MIC > 1 mg/l, koska doripeneemi ja doripeneemi-M-1-metaboliitti saattavat kertyä elimistöön (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jatkovaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden hoidon turvallisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin, koska kliinistä tietoa on vähän ja altistuksen doripeneemi-M-1-metaboliitille odotetaan olevan suurentunut (ks. kohta 4.4).

Tietoa ei kuitenkaan ole riittävästi suositusten antamiseksi muuntotyypistä dialyysihoidosta saavien potilaiden annoksen säätämiseen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Doribax-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Doribax sekoitetaan käyttövalmiiksi ja sen jälkeen laimennetaan (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan 1 tai 4 tuntia kestävässä infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamilääkkeelle (esim. penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Valittaessa doripeneemiä yksittäisen potilaan hoitoon on otettava huomioon karbapeneemien aiheellisuus mm. seuraavien tekijöiden perusteella: infektion vaikeusaste, resistenssin esiintyvyys muille sopiville bakteerilääkkeille ja riskit karbapeneemeille resistenttien bakteerien valikoitumiseen.

Antibiootin valinnassa ja annostuksessa on oltava varovainen, jos potilaalla on viivästynyt ventilaattoripneumonia (> 5 sairaalahoitopäivän jälkeen) tai muu sairaalasyntyinen pneumonia, kun taudinaiheuttajaksi epäillään tai on vahvistunut patogeeni, jonka herkkyys on heikentynyt, esim. *Pseudomonas* spp. ja *Acinetobacter* spp. (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Jonkin aminoglykosidivalmisteen samanaikainen käyttö saattaa olla aiheellista, jos hyväksyttyyn käyttöaiheeseen epäillään tai osoitetaan liittyvän *Pseudomonas aeruginosa* -infektio (ks. kohta 4.1).

Yliherkkyysreaktiot

Beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Ennen kuin Doribax-hoito aloitetaan, potilaan aiemmat yliherkkyysreaktiot muille tähän lääkeaineryhmään kuuluville vaikuttaville aineille tai beetalaktaamiantibiooteille on selvitettävä tarkoin. Doribax-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt tällaisia reaktioita. Jos potilaalle ilmaantuu yliherkkyysreaktio doripeneemille, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Vakava akuutti yliherkkyysreaktio (anafylaktinen reaktio) edellyttää välittömiä hoitotoimenpiteitä.

Kouristuskohtaukset

Karbapeneemeillä, doripeneemi mukaan lukien, toteutetun hoidon yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Kouristuskohtauksia esiintyi doripeneemillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin potilailla, joilla oli ennestään keskushermostosairaus (esim. aivohalvaus tai aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia), heikentynyt munuaisten toiminta, sekä yli 500 mg:n annoksia käytettäessä.

Pseudomembranoottinen koliitti

Clostridium difficile-infektion aiheuttamaa pseudomembranoottista koliittia on raportoitu Doribax-hoidon yhteydessä ja se saattaa vaihdella vaikeudeltaan lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi on tärkeää ottaa tämä huomioon diagnosoitaessa potilaita, joilla esiintyy ripulia Doribax-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Resistenttien bakteerien liikakasvu

Muiden antibioottien tavoin myös doripeneemin antamiseen on liittynyt vähemmän herkkien bakteerikantojen kehittymistä ja valikoitumista. Potilaan tilaa tulee huolellisesti tarkkailla hoidon aikana. Jos hoidon aikana ilmaantuu superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Doribax-valmisteen pitkäaikaista käyttöä tulee välttää.

Yhteisvaikutukset valproiinihapon kanssa

Doripeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Inhalaatiokäyttöön liittyvä pneumoniitti

Kun Doribax-valmistetta käytettiin tutkimuksen yhteydessä inhalaationa, potilailla esiintyi pneumoniittia. Siksi doripeneemiä ei saa antaa inhalaationa.

Jatkuva munuaisten korvaushoito

Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavan potilaan altistus doripeneemi-M-1-metaboliitille saattaa suurentua pitoisuuksiin, joista ei ole tällä hetkellä saatavana turvallisuustietoja *in vivo*. Metaboliitilla ei ole farmakologista kohdeaktiivisuutta, mutta sen muita mahdollisia farmakologisia vaikutuksia ei tunneta. Tämän vuoksi hoidon turvallisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa hoidettu potilaspopulaatio

Sairaalassa saatua keuhkokuumetta sairastavilla potilailla (N=979) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa 60 prosenttia kliinisesti arvioitavissa olleista Doribax-hoitoa saaneista potilaista sairasti respiraattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta. Näistä 50 prosentilla oli myöhäisessä vaiheessa ilmaantunut respiraattorihoitoon liittyvä keuhkokuume (määritelty keuhkokuumeeksi, joka ilmaantuu yli viisi vuorokautta kestäneen mekaanisen ventilaation jälkeen), 54 prosentin APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II –pisteet olivat yli 15 ja 32 prosenttia hoidettiin samanaikaisesti aminoglykosideilla (76 prosenttia yli 3 vuorokautta).

Komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavilla potilailla (N=962) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa mikrobiologisesti arvioitavissa olleiden Doribax-hoitoa saaneiden potilaiden infektion yleisin anatominen sijaintikohta oli umpilisäke (62 %). Näistä potilaista 51 prosentilla oli hoidon alkaessa yleistynyt peritoniitti. Muita infektiolähteitä olivat paksusuolen perforaatio (20 %), komplisoitunut sappirakkotulehdus (5 %) ja muiden paikkojen infektiot (14 %). Potilaista 11 prosentilla APACHE II -pisteet olivat yli 10 ja 9,5 prosentilla oli leikkauksenjälkeisiä infektoita, 27 prosentilla oli hoidon alkaessa yksittäinen tai useita vatsansisäisiä märkäpesäkkeitä ja 4 prosentilla oli samanaikainen bakteremia.

Komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavilla potilailla (N=1179) tehdyissä kahdessa kliinisessä lääketutkimuksessa mikrobiologisesti arvioitavissa olleista Doribax-hoitoa saaneista potilaista 52 prosentilla oli komplisoitunut alemmien virtsateiden infektio ja 48 prosentilla oli pyelonefriitti, joka 16 prosentilla oli komplisoitunut. Kaikkiaan 54 prosentilla potilaista oli hoidon alkaessa pitkäaikainen komplikaatio, 9 prosentilla oli samanaikainen bakteremia ja 23 prosentilla oli levofloksasiinille resistentti virtsatieinfektion aiheuttaja.

Kokemuksia valmisteen käytöstä potilaille, joiden immuunijärjestelmä on vakavasti heikentynyt, immunosuppressiivista hoitoa saavista ja vaikeaa neutropeniaa sairastavista potilaista on vähän, koska tällaiset potilaat rajattiin faasin III tutkimusten ulkopuolelle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doripeneemi metaboloituu vähäisessä määrin tai ei lainkaan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien välityksellä. *In vitro* -tutkimusten tulosten perusteella doripeneemin ei odoteta estävän tai indusoivan CYP450-entsyymien toimintaa. Siksi CYP450-järjestelmään liittyviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän (ks. kohta 5.2).

Doripeneemin ja valproiinihapon samanaikaisen käytön on osoitettu merkitsevästi pienentävän seerumin valproiinihappopitoisuutta terapeuttilä alueen alapuolelle. Pienentynyt valproiinihappopitoisuus voi johtaa riittämättömään tehoon kohtauksien estämisessä. Yhteisvaikutustutkimuksessa seerumin valproiinihappopitoisuudet pienenevät merkittävästi (AUC laski 63 %), kun doripeneemiä ja valproiinihappoa annettiin samanaikaisesti. Yhteisvaikutus alkoi nopeasti. Koska potilaat saivat vain neljä annosta doripeneemiä, ei voida sulkea pois pidempään jatkuvan samanaikaisen käytön aiheuttamaa valproiinihappopitoisuuden pienenemistä edelleen.

Valproiinihappopitoisuuden pientymistä on raportoitu myös, kun valproiinihappoa annettiin samanaikaisesti muiden karbapeneemien kanssa. Tällöin valproiinihappopitoisuudet pienenevät 60–100 % noin kahden vuorokauden kuluessa. Siksi vaihtoehtoisia mikrobilääkkeitä tai täydentäviä epilepsialääkkeitä on harkittava.

Probenesidi kilpailee doripeneemin kanssa munuaisten tubulaarisesta erityksestä ja vähentää doripeneemin munuaispuhdistumaa. Doripeneemin keskimääräinen AUC-arvo suureni 75 %, kun sitä annettiin yhteisvaikutustutkimuksessa samanaikaisesti probenesidin kanssa. Probenesidin ja Doribax-valmisteen samanaikaista antoa ei siksi suositella. Doripeneemin yhteisvaikutusta muiden munuaisten tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Doripeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Doribax-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö doripeneemi ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehty tutkimus osoitti, että doripeneemi ja sen metaboliitit erittyvät maitoon. Päätös imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Doribax-hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Doribax-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Doripeneemihoidon mahdollisista vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Laskimoon annettu doripeneemi-injektio ei vaikuttanut haitallisesti hoitoa saaneiden uros- ja naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen, postnataaliseen kehitykseen eikä jälkeläisten lisääntymiseen 1 g/kg/vrk suuruisinakaan annoksina käytettynä (AUC-arvon perusteella vähintään 500 mg 8 tunnin välein ihmiselle annettuja annoksia vastaava altistus).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Doribax-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Raportoitujen haittavaikutusten perusteella Doribax-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen turvallisuutta arvioitiin 3142 aikuispotilaalla (joista 1817 sai Doribax-hoitoa) vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Doribax-hoitoa annoksina 500 mg kahdeksan tunnin välein saaneista 32 %:lla esiintyi haittavaikutuksia. Doribax-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi kaikkiaan 0,1 %:lla potilaista. Doribax-hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (0,1 %), ripuli (0,1 %), kutina (0,1 %), ulkosynnyttimien sieni-infektio (0,1 %), maksaentsyymiarvojen suureneminen (0,2 %) ja ihottuma (0,2 %). Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (10 %), ripuli (9 %) ja pahoinvointi (8 %).

Turvallisuusprofiili noin 500 potilaalla, jotka saivat 1 g:n Doribax-valmistetta 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona vaiheen I, II ja III kliinisissä tutkimuksissa, vastasi 500 mg:n annoksen 8 tunnin välein saaneiden potilaiden turvallisuusprofiilia.

Haittavaikutustaulukko

Doribax-valmistella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Doribax-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset	
Infektiot	Yleinen: suun kandidiaasi, ulkosynnyttimien sieni-infektio
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: trombositopenia, neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen: yliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4) Tuntematon: anafylaksia (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Hyvin yleinen: päänsärky Melko harvinainen: kouristuskouristukset (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Yleinen: laskimotulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: pahoinvointi, ripuli Melko harvinainen: <i>C. difficile</i> -koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen: maksaentsyymiarvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen: kutina, ihottuma Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

4.9 Yliannostus

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat doripeneemiä 2 g:n annoksen 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein 10–14 päivän aikana, ihottumaa esiintyi erittäin yleisesti (5 koehenkilöllä 8 koehenkilöstä). Ihottuma parani 10 päivän kuluttua doripeneemin antamisen lopettamisesta.

Yliannostuksen yhteydessä Doribax-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes lääkeaine on poistunut munuaisten kautta elimistöstä. Doribax voidaan poistaa elimistöstä jatkuvan munuaisten korvaushoidon tai hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2). Kummankaan näiden hoitokeinon käytöstä yliannostuksen hoitoon ei kuitenkaan ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH04.

Vaikutusmekanismi

Doripeneemi on synteettinen karbapeneemien ryhmään kuuluva bakteerilääke.

Doripeneemi vaikuttaa bakterisidisesti estämällä bakteerin soluseinämän biosynteesiä. Doripeneemi inaktivoi useita tärkeitä penisilliiniä sitovia proteiineja (penicillin-binding proteins, PBP) ja estää siten soluseinämän synteesiä, mikä johtaa solukuolemaan.

Doripeneemin *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että se antagonisoi muita bakteerilääkkeitä ja muut bakteerilääkkeet antagonisoivat doripeneemiä vain vähäisessä määrin. Amikasiinin ja levofloksasiinin yhteydessä on havaittu additiivista vaikutusta tai heikkoa synergiaa *Pseudomonas aeruginosa* -mikrobiin, ja daptomysiinin, linetsolidin, levofloksasiinin ja vankomysiinin kanssa grampositiivisiin bakteereihin.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muillakin beetalaktaameihin kuuluvilla mikrobilääkkeillä, prekliinisissä farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa tutkimuksissa on osoitettu, että aika, jona doripeneemipitoisuus plasmassa on suurempi kuin pienin infektion aiheuttavan bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus (%T > MIC), korreloi parhaiten sen tehon kanssa. Toteutetuista vaiheen III tutkimuksista ja populaatiofarmakokineettisistä tiedoista saatujen taudinaiheuttajien herkkyytulosten perusteella tehtiin Monte Carlo -simulaatiot, jotka osoittivat, että %T > MIC-tavoitearvo 35 % saavutettiin yli 90 %:lla sairaalassa saatua keuhkokuumetta, komplisoitunutta virtsatieinfektiota ja komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavista heidän munuaistensa toiminnasta riippumatta.

Pidentämällä doripeneemin infuusioaikaa neljään tuntiin, saadaan maksimaalinen % T > MIC-arvo, mikä on peruste vaihtoehdolle antaa infusio neljän tunnin kestoisena sairaalassa saatua keuhkokuumetta, myös respiraattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta sairastaville. Jotta vähintään 95 prosentilla potilaista saavutetaan 50 % T > MIC-arvo, neljän tunnin kestoisen infusio voi sopia paremmin vakavasti sairaille tai potilaille, joiden immuunivaste on alentunut, kun doripeneemin MIC-arvon tunnetuille tai epäillyille patogeeneille on osoitettu tai sen oletetaan olevan > 0,5 mg/l (ks. kohta 4.2). Monte Carlo -simulaatiot tukevat 500 mg:n annoksen antamista 4 tunnin kestoisena infusiona 8 tunnin välein, kun kohteena olevan taudinaiheuttajan MIC-arvo on doripeneemin käytön yhteydessä ≤ 4 mg/l ja kun potilaan munuaisten toiminta on normaali.

Resistenssimekanismit

Doripeneemiin vaikuttavia bakteerien resistenssimekanismeja ovat vaikuttavan aineen inaktivoituminen karbapeneemiä hydrolysoivien entsyymien vaikutuksen, mutatoituneiden tai hankinnaisten penisilliiniä sitovien proteiinien, ulomman kalvon läpäisevyyden heikkenemisen ja aktiivisen poistopumpun (efflux) seurauksena. Doripeneemi ei hydrolysoitu useimpien beetalaktamaasien, myöskään grampositiivisten eikä gramnegatiivisten bakteerien tuottamien penisillinaasien ja kefalosporinaasien, vaikutuksesta suhteellisen harvinaisia karbapeneemia hydrolysoivia beetalaktamaaseja lukuun ottamatta. Muille karbapeneemeille resistentit lajit ovat yleensä resistenttejä myös doripeneemille. Metisilliiniresistenttejä stafylokokkibakteereja tulee aina pitää doripeneemille resistentteinä. Doripeneemin on osoitettu valikoivan muiden mikrobilääkkeiden, myös karbapeneemien, tavoin resistenttejä bakteerikantoja.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät antibioottien herkkyyssrajat (MIC-rajat) ovat seuraavat:

Lajista riippumattomat	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
Stafylokokit	päätelty metisilliiniherkkyyden perusteella
<i>Enterobacteriaceae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> muut kuin <i>S. pneumoniae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
Enterokokit	”soveltumaton kohde”
<i>Haemophilus spp.</i>	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	riittämätön näyttö
Anaerobiset lajit	herkkä ≤ 1 mg/l ja resistentti > 1 mg/l

Herkkyyys

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikallista tietoa resistenssistä toivotaan saatavan erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa, kun paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

Euroopan unionin alueella on raportoitu karbapeneemeille resistenttien taudinaiheuttajien aiheuttamia paikallisia infektioryvästymiä. Seuraavassa esitetyt tiedot antavat vain likimääräisiä ohjeita siitä, onko tietty mikro-organismi herkkä doripeneemille.

Yleisesti herkät lajit:

Grampositiiviset aerobiset lajit

*Enterococcus faecalis**[§]

Staphylococcus aureus (vain metisilliinille herkät kannat)* ^

Staphylococcus spp. (vain metisilliinille herkät kannat) ^

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegatiiviset aerobiset lajit

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.

Anaerobiset lajit

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia\$+

*Pseudomonas aeruginosa**

Luontaisesti resistentit organismit

Grampositiiviset aerobiset lajit

Enterococcus faecium

Gramnegatiiviset aerobiset lajit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

* lajit, joihin teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa

\$ lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä

- ⁺ lajit, joista yli 50 %:ssa esiintyy hankinnaista resistenssiä yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa
[^] kaikkien metisilliiniresistenttien stafylokokkien katsotaan olevan resistenttejä doripeneemille

Tiedot kliinisistä tutkimuksista

Ventilaattoripneumonia

Tutkimus 233:lla viivästynyttä ventilaattoripneumoniaa sairastaneella potilaalla ei osoittanut 7 päivän doripeneemikuurin (1 gramma 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona) samanveroisuutta (non-inferiority) 10 päivän imipeneemi/silastatiinikuurin (1 gramma 8 tunnin välein 1 tunnin kestoisena infuusiona) kanssa.

Potilaille sai antaa lisäksi määriteltyä täydentävää hoitoa. Tutkimus keskeytettiin riippumattoman valvontatoimikunnan suosituksesta. Kliinisesti parantuneiden määrä päivän 10 hoitokäynnin päättyessä oli numeerisesti pienempi doripeneemihoidon primaarin mikrobiologisen lähtöryhmän (MITT) potilaiden (45,6 % vs 56,8 %; 95 %:n luottamusväli: -26,3 %; 3,8 %) ja lisämuuttujien (co-primary) mikrobiologisesti arvioitavissa olevissa analyysijoukoissa (microbiologically evaluable, ME) (49,1 % [28/57] vs 66,1 % [39/59]); 95 %:n luottamusväli -34,7 %; 0,8 %). Kokonaisskuolleisuus kuolinsyystä riippumatta oli 28 päivän aikana lukumääräisesti suurempi MITT-analyysijoukon doripeneemiä saaneessa ryhmässä (21,5 % vs 14,8 %; 95 %:n luottamusväli: -5,0 %; 18,5 %). Ero kliinisesti parantuneiden määrässä doripeneemiryhmän ja imipeneemi/silastatiiniryhmän välillä oli suurempi potilailla, joiden APACHE-pisteet olivat > 15 (16/45 [36 %] vs 23/46 [50 %]), sekä potilailla, joilla oli *Pseudomonas aeruginosa* -infektio 7/17 [41 %] vs 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiikka

Tutkimuksissa terveille koehenkilöille tunnin mittaisena infuusiona annetun 500 mg:n doripeneemiannoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 23 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvo oli noin 36 µg.h/ml. Tutkimuksissa terveille koehenkilöille neljän tunnin kestoisena infuusiona annetun 500 mg:n annoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 8 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ oli noin 34 µg.h/ml, ja 1 g:n annoksen $C_{\max}$ -keskiarvo oli noin 17 µg/ml ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvo oli noin 68 µg.h/ml. Doripeneemin ei havaittu kertyvän elimistöön, kun valmistetta annettiin useina infuusiona laskimoon joko 500 mg:n tai 1 g:n annoksina kahdeksan tunnin välein 7–10 vuorokauden ajan kohdehenkilöille, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Doripeneemikerta-annoksen farmakokinetiikka on 4 tunnin kestoisena annetun infuusion jälkeen kystistä fibroosia sairastavilla aikuisilla samanlainen kuin aikuisilla, jotka eivät sairasta kystistä fibroosia. Doripeneemin turvallisuutta ja tehoa kystistä fibroosia sairastaville potilaille ei ole tutkittu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Jakautuminen

Doripeneemi sitoutuu plasman proteiineihin keskimäärin noin 8,1-prosenttisesti ja sitoutuminen on plasman pitoisuuksista riippumatonta. Vakaan tilan jakaantumistilavuus on noin 16,8 litraa, mikä on samankaltainen kuin ihmisen solunulkoinen nestetilavuus. Doripeneemi kulkeutuu hyvin moniin elimistön nesteisiin ja kudoksiin, kuten kohtukudokseen, retroperitoneaalineesteeseen, eturauhaskudokseen, sappirakon kudokseen ja virtsaan.

Biotransformaatio

Doripeneemin metabolia mikrobiologisesti inaktiiviseksi auenneesta renkaasta muodostuvaksi metaboliitiksi tapahtuu pääasiassa dehydropeptidaasi-I:n välityksellä. Doripeneemi metaboloituu vähäisessä määrin tai ei lainkaan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien välityksellä. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, ettei doripeneemi estä eikä indusoi CYP isoentsyymien 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 toimintaa.

Eliminaatio

Doripeneemi poistuu elimistöstä pääasiassa muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Doripeneemin terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo plasmassa on nuorilla terveillä aikuisilla noin yksi tunti ja plasmapuhdistuman keskiarvo noin 15,9 l/tunti. Munuaispuhdistuman keskiarvo on 10,3 l/tunti. Tämän arvon suuruus samoin kuin probenesidin samanaikaisen annon yhteydessä havaittu doripeneemin eliminaation huomattava väheneminen viittaavat siihen, että

doripeneemi käy läpi glomerulussuodatuksen, tubulaarisen erityksen ja takaisinimeytymisen. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin 500 mg:n Doribax-kerta-annos, 71 % annoksesta havaittiin virtsassa muuttumattomana vaikuttavana aineena ja 15 % auenneesta renkaasta muodostuvana metaboliittina. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin 500 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä doripeneemiä, alle 1 % kokonaisradioaktiivisuudesta havaittiin ulosteissa. Doripeneemin farmakokinetiikka on lineaarista annoksilla 500 mg–2 g, kun valmiste annetaan tunnin kestoisena infuusiona, tai 500 mg–1 g, kun valmiste annetaan neljän tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun tutkimuspotilaille annettiin 500 mg:n Doribax-kerta-annos, lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} 51–79 ml/min) doripeneemin AUC-arvo suureni 1,6-kertaiseksi, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} 31–50 ml/min) AUC-arvo suureni 2,8-kertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (GFR_{CG} ≤ 30 ml/min) AUC-arvo suureni 5,1-kertaiseksi verrattuna iältään samankaltaistettuihin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (GFR_{CG} > 80 ml/min). Mikrobiologisesti inaktiiviseksi auenneesta renkaasta muodostuvan metaboliitin (doripeneemi-M-1) AUC-arvon oletetaan olevan terveisiin koehenkilöihin verrattuna merkittävästi suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilas sairastaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, annoksen säätäminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.2).

Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden Doribax-annostusta on tarpeen säätää (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa 12 loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle tutkimuspotilaalle annettiin 500 mg:n kerta-annos doripeneemiä 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon, systeeminen altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1:lle oli suurentunut terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. 12 tuntia kestäneen jatkuvan venovenoon hemofiltratiohoitokerran aikana elimistöstä poistuneen doripeneemin määrä oli noin 28 % ja doripeneemi-M-1:n määrä noin 10 % annoksesta. 12 tuntia kestäneen jatkuvan venovenoon hemodiafiltratiohoidon aikana elimistöstä poistuneen doripeneemin määrä oli noin 21 % ja doripeneemi-M-1:n määrä noin 8 % annoksesta. Jatkovaa munuaisten korvaushoitoa saaville potilaille laadittiin annostussuositukset, jotta doripeneemin systeeminen altistus saataisiin samankaltaiseksi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, kun he saavat 500 mg doripeneemiä 1 tunnin kestävässä infuusiona, jotta doripeneemipitoisuus pysyy pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden 1 mg/l yläpuolella vähintään 35 % antovälin kestoajasta ja jotta altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1-metaboliitille säilyy sen pitoisuuden alapuolella, joka havaittiin annettaessa 1 g doripeneemiä terveille tutkimushenkilöille 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein. Nämä annostussuositukset saatiin jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien tutkimuspotilaiden mallinnustiedoista ja niissä on huomioitu karbapeneemien munuaisista riippumattoman puhdistuman mahdollinen suureneminen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin. Doripeneemi-M-1:n eliminaatio oli tässä potilasryhmässä hidasta eikä puoliintumisaikaa (ja AUC-arvoa) ole kyetty tyydyttävästi määrittämään. Siksi ei välttämättä ole poissuljettua, että jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden altistus saattaa olla arvioitua suurempi ja siten suurempi kuin altistus metaboliitille annettaessa 1 g doripeneemiä terveille tutkimushenkilöille 1 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein. Suurentuneesta altistuksesta metaboliitille aiheutuvia seurauksia *in vivo* ei tunneta, koska farmakologisesta aktiivisuudesta, antimikrobiologista aktiivisuutta lukuun ottamatta, ei ole tietoja (ks. kohta 4.4). Jos doripeneemiannos suurennetaan jatkuvan munuaisten korvaushoidon yhteydessä suositeltuja annoksia suuremmaksi, systeeminen altistus doripeneemi-M-1-metaboliitille suurenee vieläkin enemmän. Tällaisen suurentuneen altistuksen kliinisiä seurauksia ei tiedetä.

Hemodialyysihoidon saavien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden systeeminen altistus doripeneemille ja doripeneemi-M-1:lle on huomattavasti suurempi terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Kun kuusi loppuvaiheen munuaissairautta sairastavaa potilasta sai tutkimuksessa 500 mg:n kerta-annoksen doripeneemiä ja doripeneemi-M-1:tä infuusiona laskimoon, elimistöstä poistui 4 tunnin hemodialyysihoitokerran aikana doripeneemiä noin 46 % ja doripeneemi-M-1:tä noin 6 % annetusta annoksesta. Tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia annosmuutoksista intermittoivaa hemodialyysia saaville potilaille tai muiden

dialyysimenetelmien käytön yhteydessä jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa lukuun ottamatta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Doripeneemin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Koska doripeneemi ei näytä käyvän läpi maksametabolialla, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan doripeneemin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Iän vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä iäkkäillä mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä (iältään 66–84-vuotiailla). Doripeneemin AUC-arvo oli iäkkäillä aikuisilla 49 % suurempi kuin nuorilla aikuisilla. Nämä muutokset johtuivat lähinnä ikään liittyvistä munuaisten toiminnan muutoksista. Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilas sairastaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä. Doripeneemin AUC-arvo oli naisilla 13 % suurempi miehiin verrattuna. Annoksen muuttamista sukupuolen perusteella ei suositella.

Rotu

Rodun vaikutusta doripeneemin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Doripeneemin keskimääräisessä puhdistumassa ei havaittu merkitseviä eroja eri roturyhmien välillä eikä annostuksen muuttamista rodun perusteella suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten tutkimusasetelmasta ja ihmisen ja eläinten farmakokineettisistä eroista johtuen jatkuvaa altistusta eläimillä ei näissä tutkimuksissa voitu varmentaa.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu lisääntymistoksisuutta. Näiden tutkimusten merkitys on kuitenkin rajallinen, koska tutkimukset toteutettiin käyttämällä yhtä päivittäisannosta, minkä vuoksi eläimillä päivittäinen doripeneemialtistus aika oli vain kymmenesosa päivittäisestä doripeneemialtistuksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.3.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettujen liuosten säilytys: Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä, Doribax-suspensiota voidaan säilyttää injektiopullossa enintään tunnin ajan alle 30 °C:ssa ennen valmisteen siirtämistä ja laimentamista infuusiopussiin.

Kun valmiste on laimennettu infuusiopussiin, huoneenlämmössä tai jääkaapissa säilytetty Doribax-infuusioneste on annettava seuraavan taulukon mukaisesti:

Enimmäisajat Doribax-infuusionesteen käyttövalmiiksi saattamiseen, laimentamiseen ja infuusion antamiseen

Infuusioneste, liuos	Huoneenlämmössä säilytetty liuos	Jääkaapissa (2–8 °C) säilytetty liuos
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste	12 tuntia	72 tuntia*
+ 5-prosenttinen (50 mg/ml) dekstroosi-injektioneste	4 tuntia	24 tuntia*

* Kun valmiste otetaan jääkaapista, infuusio on annettava huoneenlämmössä osoitetun säilytysajan puitteissa edellyttäen, ettei kokonaisaika (säilytys jääkaapissa, valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi ja infuusion antoaika) ylitä jääkaappisäilytykselle osoitettua säilytysaikaa.

+ 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä ei saa käyttää yli tunnin kestävään infuusioon.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu edellisessä taulukossa mainituille ajanjaksoille ja liuoksille.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen ja infuusionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasinen (Tyyppi I) 20 ml:n injektiopullo.

Lääkevalmiste on pakattu 10 injektiopullon kartonkipakkauksiin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

Doribax saatetaan käyttövalmiiksi ja edelleen laimennetaan ennen infuusion antamista.

500 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 500 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 500 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspension.
2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa vierasaineita. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio 100 ml:aan joko 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut. Infusoi koko liuosmäärä, joka sisältää 500 mg:n doripeneemiannoksen.

250 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 500 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 500 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspension.

2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole vierasaineita havaittavissa. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio 100 ml:aan joko 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosentista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut.
4. Poista infuusiopussista 55 ml liuosta ja hävitä poistettu liuos. Infusoi koko jäljellä oleva liuosmäärä, joka sisältää 250 mg:n doripeneemiannoksen.

Doribax-infuusioneste vaihtelee kirkkaasta, värittömästä liuoksesta kirkkaaseen, hieman kellertävään liuokseen. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg, 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ei sovelleta.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doribax 250 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
doripeneemi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 250 mg doripeneemiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Yhtä käyttökertaa varten.

8. VHMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doribax 250 mg infuusiokuiva-aine
doripeneemi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg doripeneemiä (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

i.v.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Yhtä käyttökertaa varten.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doribax 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
doripeneemi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 500 mg doripeneemiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Yhtä käyttökertaa varten.

8. VHMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doribax 500 mg infuusiokuiva-aine
doripeneemi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg doripeneemiä (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

500 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

i.v.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Yhtä käyttökertaa varten.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/467/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Doribax 250 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten doripeneemi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Doribax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Doribax-valmistetta
3. Miten Doribax-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Doribax-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Doribax on ja mihin sitä käytetään

Doribax sisältää vaikuttavana aineena doripeneemiä. Tämä lääke on antibiootti, joka vaikuttaa tuhoamalla erilaisia bakteereita, jotka aiheuttavat infektioita eri puolilla elimistöä.

Doribax-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon:

- keuhkokuume (vakava keuhkojen tulehdus), joka tarttuu sairaalassa tai vastaavassa ympäristössä. Tällainen on myös hengityskoneella annetun hoidon yhteydessä ilmaantuva keuhkokuume.
- komplisoituneet vatsan alueen infektiot (vatsaontelon infektiot).
- komplisoituneet virtsatieinfektiot ja munuaisten infektiot mukaan lukien verenkiertoon levinneet infektiot.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Doribax-valmistetta

Älä käytä Doribax-valmistetta

- jos olet allerginen doripeneemille.
- jos olet allerginen muille antibiooteille, kuten penisillineille, kefalosporiineille tai karbapeneemeille (joita käytetään erilaisten infektioiden hoitoon), koska tällöin saatat olla allerginen myös Doribax-valmistelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin saat Doribax-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Doribax-valmistetta, jos sinulla on

- munuaissairaus. Lääkärisi saattaa katsoa Doribax-annoksen pienentämisen tarpeelliseksi.
- ripuli. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle ilmaantuu verinen ripuli ennen Doribax-hoitoa, hoidon aikana tai sen jälkeen. Se on tärkeää siksi, että sinulla saattaa olla koliitiksi kutsuttu sairaus (suolitulehdus). **Älä ota ripulilääkkeitä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.**
- keskushermostosairaus, kuten aivohalvaus tai aiemmin esiintyneet kouristuskohtaukset. Kouristuskohtauksia on raportoitu Doribax-valmisteen ja Doribax-valmisteen kanssa samalla tavoin vaikuttavien antibioottien käytön yhteydessä. Vaikka antibiootit, samoin kuin Doribax,

tuhoavat tiettyjä bakteereja, toiset bakteerit ja sienet saattavat lisääntyä tavallista enemmän. Tätä kutsutaan liikakasvuksi. Lääkäri seuraa liikakasvun ilmaantumista ja antaa siihen tarvittaessa hoitoa.

Doribax-valmistetta ei saa vetää henkeen, koska se voi aiheuttaa keuhkotulehduksen (pneumoniitin).

Lapset ja nuoret

Doribax-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä (alle 18-vuotiaille) nuorille, koska Doribax-valmisteen turvallisesta käytöstä lapsille ja nuorille ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Doribax

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt tai rohdosvalmisteita. Kerro lääkärille, jos käytät

- **valproiinihappoa tai natriumvalproaattia** (käytetään epilepsian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, migreenin ja skitsofrenian hoitoon)
- **probenesidiä** (käytetään kihdin tai veren kohonneen virtsahappopitoisuuden hoitoon).

Lääkäri päättää, voitko käyttää Doribax-valmistetta samanaikaisesti näiden muiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai apteekissa ennen Doribax-valmisteen käyttöä, jos

- olet tai epäilet olevasi raskaana. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Doribax-hoitoa.
- imetät tai suunnittelet imettämistä. Pieniä määriä lääkettä saattaa erittyä rintamaitoon, mikä voi vaikuttaa lapseen. Siksi lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Doribax-hoitoa imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Doribax-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Doribax-valmistetta käytetään

Miten paljon Doribax-valmistetta annetaan

- Lääkäri päättää, miten paljon Doribax-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Aikuiset (ja yli 65-vuotiaat)

- Tavanomainen annos on 500 mg kahdeksan tunnin välein. Yksi annos annetaan yhden tai neljän tunnin mittaisena infuusiona.
- Hoitokuuri kestää yleensä 5–14 vuorokautta.
- Jos sinulla on munuaissairaus, lääkärisi saattaa pienentää Doribax-annoksesi 250 mg:aan joka annetaan yhden tai neljän tunnin mittaisena infuusiona kahdeksan tai kahdentoista tunnin välein.

Miten Doribax annetaan

- Lääkäri tai hoitaja sekoittaa Doribax-valmisteen käyttövalmiiksi ja antaa sen sinulle tunnin tai neljä tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon (tätä kutsutaan ”tiputukseksi”).

Jos saat liikaa Doribax-valmistetta

Yliannoksen oireena saattaa esiintyä mm. ihottumaa. Jos sinua huolestuttaa, että olet saattanut saada liian suuren Doribax-annoksen, keskustele asiasta heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos Doribax-annos jää väliin

Jos sinua huolestuttaa, että Doribax-annos on saattanut jäädä väliin, keskustele asiasta heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. On tärkeää, että saat Doribax-hoitoa niin kauan kuin lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita, ilmoita niistä heti lääkärille, koska saatat tarvita kiireellistä lääketieteellistä hoitoa:

- huulten, kasvojen, kurkun tai kielen äkillinen turpoaminen, ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet. Nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (anafylaksian) oireita ja saattavat olla henkeä uhkaavia.
- vakavat ihoreaktiot, joihin liittyy laajalle levinnyttä ihottumaa, ihon hilseilyä ja rakkulamuodostusta suussa, silmissä ja sukupuolielimissä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- jos sinulla esiintyy veristä ripulia ennen Doribax-hoitoa, hoidon aikana tai sen jälkeen (*Clostridium difficile* -koliitti)

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- Ripuli.
- Pahoinvointi
- Suonen seinämän tulehdus laskimoon annettavan infuusion tai ”tiputuksen” pistoskohdassa (laskimotulehdus)
- Suun tai emättimen sieni-infektiot (sammaset)
- Veren joidenkin maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Verihiutaleiden määrän väheneminen, mikä saattaa suurentaa mustelmien saamisen tai verenvuodon vaaraa
- Veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä saattaa suurentaa infektioiden vaaraa
- Kouristuskohtaukset.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Doribax-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Kaksi ensimmäistä numeroa ilmoittavat kuukauden. Seuraavat neljä numeroa ilmoittavat vuoden. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Doribax sisältää

- Vaikuttava aine on doripeneemi. Yksi injektiopullo sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 250 mg doripeneemiä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Doribax on valkoinen tai hieman kellertävä luonnonvalkoinen kiteinen jauhe, joka on pakattu lasiseen injektiopulloon. Doribax toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten.

Doribax saatetaan käyttövalmiiksi ja edelleen laimennetaan ennen infuusion antamista.

250 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 250 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 250 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspensio.
2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa vierasaineita. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio joko 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä sisältävään 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut. Infusoi koko liuosmäärä, joka sisältää 250 mg:n doripeneemiannoksen.

Doribax-infuusioneste vaihtelee kirkkaasta, värittömästä liuoksesta kirkkaaseen, hieman kellertävään liuokseen. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttövalmiiksi saatettujen liuosten säilytys

Kun valmiste on sekoitettu käyttövalmiiksi steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteeseen, Doribax-suspensiota voidaan säilyttää injektiopullossa enintään tunnin ajan alle 30 °C:ssa ennen valmisteen siirtämistä ja laimentamista infuusiopussiin.

Kun valmiste on laimennettu infuusiopussiin, huoneenlämmössä tai jääkaapissa säilytetty Doribax-infuusioneste on annettava seuraavan taulukon mukaisesti:

Enimmäisajat Doribax-infuusionesteen käyttövalmiiksi saattamiseen, laimentamiseen ja infuusion antamiseen

Infuusioneste, liuos	Huoneenlämmössä säilytetty liuos	Jääkaapissa (2–8 °C) säilytetty liuos
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste	12 tuntia	72 tuntia*
+ 5-prosenttinen (50 mg/ml) dekstroosi- injektioneste	4 tuntia	24 tuntia*

* Kun valmiste otetaan jääkaapista, infuusio on annettava huoneenlämmössä osoitetun säilytysajan puitteissa edellyttäen, ettei kokonaisaika (säilytys jääkaapissa, valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi ja infuusion antoaika) ylitä jääkaappisäilytykselle osoitettua säilytysaikaa.

+ 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä ei saa käyttää yli tunnin kestävään infuusioon.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu edellisessä taulukossa mainituille ajanjaksoille ja liuoksille.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Doribax 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten doripeneemi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Doribax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Doribax-valmistetta
3. Miten Doribax-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Doribax-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Doribax on ja mihin sitä käytetään

Doribax sisältää vaikuttavana aineena doripeneemiä. Tämä lääke on antibiootti, joka vaikuttaa tuhoamalla erilaisia bakteereita, jotka aiheuttavat infektioita eri puolilla elimistöä.

Doribax-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon:

- keuhkokuume (vakava keuhkojen tulehdus), joka tarttuu sairaalassa tai vastaavassa ympäristössä. Tällainen on myös hengityskoneella annetun hoidon yhteydessä ilmaantuva keuhkokuume.
- komplisoituneet vatsan alueen infektiot (vatsaontelon infektiot).
- komplisoituneet virtsatieinfektiot ja munuaisten infektiot mukaan lukien verenkiertoon levinneet infektiot.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Doribax-valmistetta

Älä käytä Doribax-valmistetta

- jos olet allerginen doripeneemille.
- jos olet allerginen muille antibiooteille, kuten penisillineille, kefalosporiineille tai karbapeneemeille (joita käytetään erilaisten infektioiden hoitoon), koska tällöin saatat olla allerginen myös Doribax-valmistelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin saat Doribax-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Doribax-valmistetta, jos sinulla on

- munuaissairaus. Lääkärisi saattaa katsoa Doribax-annoksen pienentämisen tarpeelliseksi.
- ripuli. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle ilmaantuu verinen ripuli ennen Doribax-hoitoa, hoidon aikana tai sen jälkeen. Se on tärkeää siksi, että sinulla saattaa olla koliitiksi kutsuttu sairaus (suolitulehdus). **Älä ota ripulilääkkeitä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.**
- keskushermostosairaus, kuten aivohalvaus tai aiemmin esiintyneet kouristuskohtaukset. Kouristuskohtauksia on raportoitu Doribax-valmisteen ja Doribax-valmisteen kanssa samalla tavoin vaikuttavien antibioottien käytön yhteydessä. Vaikka antibiootit, samoin kuin Doribax,

tuhoavat tiettyjä bakteereja, toiset bakteerit ja sienet saattavat lisääntyä tavallista enemmän. Tätä kutsutaan liikakasvuksi. Lääkäri seuraa liikakasvun ilmaantumista ja antaa siihen tarvittaessa hoitoa.

Doribax-valmistetta ei saa vetää henkeen, koska se voi aiheuttaa keuhkotulehduksen (pneumoniitin).

Lapset ja nuoret

Doribax-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä (alle 18-vuotiaille) nuorille, koska Doribax-valmisteen turvallisesta käytöstä lapsille ja nuorille ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Doribax

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt tai rohdosvalmisteita. Kerro lääkärille, jos käytät

- **valproiinihappoa tai natriumvalproaattia** (käytetään epilepsian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, migreenin ja skitsofrenian hoitoon)
- **probenesidiä** (käytetään kihdin tai veren kohonneen virtsahappopitoisuuden hoitoon).

Lääkäri päättää, voitko käyttää Doribax-valmistetta samanaikaisesti näiden muiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai apteekissa ennen Doribax-valmisteen käyttöä, jos

- olet tai epäilet olevasi raskaana. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Doribax-hoitoa.
- imetät tai suunnittelet imettämistä. Pieniä määriä lääkettä saattaa erittyä rintamaitoon, mikä voi vaikuttaa lapseen. Siksi lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Doribax-hoitoa imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Doribax-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Doribax-valmistetta käytetään

Miten paljon Doribax-valmistetta annetaan

- Lääkäri päättää, miten paljon Doribax-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Aikuiset (ja yli 65-vuotiaat)

- Tavanomainen annos on 500 mg kahdeksan tunnin välein. Yksi annos annetaan yhden tai neljän tunnin mittaisena infuusiona.
- Hoitokuuri kestää yleensä 5–14 vuorokautta.
- Jos sinulla on munuaissairaus, lääkärisi saattaa pienentää Doribax-annoksesi 250 mg:aan joka annetaan yhden tai neljän tunnin mittaisena infuusiona kahdeksan tai kahdentoista tunnin välein.

Miten Doribax annetaan

- Lääkäri tai hoitaja sekoittaa Doribax-valmisteen käyttövalmiiksi ja antaa sen sinulle tunnin tai neljä tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon (tätä kutsutaan ”tiputukseksi”).

Jos saat liikaa Doribax-valmistetta

Yliannoksen oireena saattaa esiintyä mm. ihottumaa. Jos sinua huolestuttaa, että olet saattanut saada liian suuren Doribax-annoksen, keskustele asiasta heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos Doribax-annos jää väliin

Jos sinua huolestuttaa, että Doribax-annos on saattanut jäädä väliin, keskustele asiasta heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. On tärkeää, että saat Doribax-hoitoa niin kauan kuin lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita, ilmoita niistä heti lääkärille, koska saatat tarvita kiireellistä lääketieteellistä hoitoa:

- huulten, kasvojen, kurkun tai kielen äkillinen turpoaminen, ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet. Nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (anafylaksian) oireita ja saattavat olla henkeä uhkaavia.
- vakavat ihoreaktiot, joihin liittyy laajalle levinnyttä ihottumaa, ihon hilseilyä ja rakkulamuodostusta suussa, silmissä ja sukupuolielimissä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- jos sinulla esiintyy veristä ripulia ennen Doribax-hoitoa, hoidon aikana tai sen jälkeen (*Clostridium difficile* -koliitti)

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- Ripuli.
- Pahoinvointi
- Suonen seinämän tulehdus laskimoon annettavan infuusion tai ”tiputuksen” pistoskohdassa (laskimotulehdus)
- Suun tai emättimen sieni-infektiot (sammaset)
- Veren joidenkin maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Verihiutaleiden määrän väheneminen, mikä saattaa suurentaa mustelmien saamisen tai verenvuodon vaaraa
- Veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä saattaa suurentaa infektioiden vaaraa
- Kouristuskohtaukset.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Doribax-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Kaksi ensimmäistä numeroa ilmoittavat kuukauden. Seuraavat neljä numeroa ilmoittavat vuoden. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Doribax sisältää

- Vaikuttava aine on doripeneemi. Yksi injektiopullo sisältää doripeneemimonohydraattia, joka vastaa 500 mg doripeneemiä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Doribax on valkoinen tai hieman kellertävä luonnonvalkoinen kiteinen jauhe, joka on pakattu lasiseen injektiopulloon. Doribax toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten.

Doribax saatetaan käyttövalmiiksi ja edelleen laimennetaan ennen infuusion antamista.

500 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 500 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 500 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspensio.
2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa vierasaineita. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio 100 ml:aan joko 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut. Infusoi koko liuosmäärä, joka sisältää 500 mg:n doripeneemiannoksen.

250 mg:n infuusionesteannoksen valmistus 500 mg:n injektiopullosta

1. Lisää 500 mg:n injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ja ravista injektiopulloa sekoittaaksesi suspensio.
2. Tarkista suspensio silmämääräisesti, ettei siinä ole vierasaineita havaittavissa. Huom: suspensio ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi.
3. Vedä suspensiota neulalla varustettuun ruiskuun ja lisää suspensio 100 ml:aan joko 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä tai 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-

injektionestettä sisältävään infuusiopussiin ja sekoita, kunnes suspensio on liennut. Poista infuusiopussista 55 ml liuosta ja hävitä poistettu liuos.

4. Infusoi koko jäljellä oleva liuosmäärä, joka sisältää 250 mg:n doripeneemiannoksen.

Doribax-infuusioneste vaihtelee kirkkaasta, värittömästä liuoksesta kirkkaaseen, hieman kellertävään liuokseen. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttövalmiiksi saatettujen liuosten säilytys

Kun valmiste on sekoitettu käyttövalmiiksi steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteeseen, Doribax-suspensiota voidaan säilyttää injektioapullossa enintään tunnin ajan alle 30 °C:ssa ennen valmisteen siirtämistä ja laimentamista infuusiopussiin.

Kun valmiste on laimennettu infuusiopussiin, huoneenlämmössä tai jääkaapissa säilytetty Doribax-infuusioneste on annettava seuraavan taulukon mukaisesti:

Enimmäisajat Doribax-infuusionesteen käyttövalmiiksi saattamiseen, laimentamiseen ja infuusion antamiseen

Infuusioneste, liuos	Huoneenlämmössä säilytetty liuos	Jääkaapissa (2–8 °C) säilytetty liuos
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste	12 tuntia	72 tuntia*
+ 5-prosenttinen (50 mg/ml) dekstroosi- injektioneste	4 tuntia	24 tuntia*

* Kun valmiste otetaan jääkaapista, infuusio on annettava huoneenlämmössä osoitetun säilytysajan puitteissa edellyttäen, ettei kokonaisaika (säilytys jääkaapissa, valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi ja infuusion antoaika) ylitä jääkaappisäilytykselle osoitettua säilytysaikaa.

+ 5-prosenttista (50 mg/ml) dekstroosi-injektionestettä ei saa käyttää yli tunnin kestävään infuusioon.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu edellisessä taulukossa mainituille ajanjaksoille ja liuoksille.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.