

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Doribax 250 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafngildir 250 mg af doripenemi.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn (duft fyrir innrennsli).

Hvítt til örlítið gulleitt, beinhvítt, kristallað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Doribax er ætlað til meðhöndlunar á eftirtöldum sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi (nosocomial pneumonia) (þ.m.t. lungnabólgu sem smitast í öndunarvél).
- Erfiðum sýkingum í kviðarholi.
- Erfiðum þvagfærasýkingum.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um rétta notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagða skammta og lyfjagjöf fyrir tilteknar sýkingar má sjá í eftirfarandi töflu:

Sýking	Skammtur	Tíðni	Innrennslitími
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólga sem smitast í öndunarvél	500 mg eða 1 g*	á 8 klst. fresti	1 eða 4 klst.**
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	500 mg	á 8 klst. fresti	1 klst.
Erfiðar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýrnaskjóðubólga	500 mg	á 8 klst. fresti	1 klst.

* Íhuga má 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst. hjá sjúklingum með aukna nýrnaúthreinsun (sérstaklega þegar kreatínínúthreinsun (CrCl) er ≥ 150 ml/min) og/eða vegna sýkingar af völdum Gram-neikvæðra sýkla sem gerja ekki (eins og *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Þessi skammtaáætlun er byggð á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1)

** Byggt aðallega á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif gæti innrennsli í 4 klst. verið hentugra gegn sýkingu af völdum sýkla sem eru minna næmir (sjá kafla 5.1). Þessa meðferð ætti einnig að íhuga gegn sérstaklega alvarlegum sýkingum.

Tímalengd meðferðar

Venjuleg meðferðarlengd með doripenem er á bilinu 5-14 dagar og skal hún ákvörðuð út frá alvarleika, sýkingarstað, sýkingarvaldi og klínískum viðbrögðum sjúklings. Venjuleg meðferðarlengd hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél er 10 til 14 dagar og er oft nær lengri mörkunum hjá sjúklingum sem sýktir eru af Gram-neikvæðum sýklum sem gerja ekki (non-fermenting) (eins og *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (sjá kafla 5.1).

Doripenem var gefið í allt að 14 daga í klínískum rannsóknum og ekki hefur verið sýnt fram á öryggi lengri meðferðartímabíla. Eftir að meðferð með doripenemi í bláæð er hafin er mögulegt að skipta yfir í viðeigandi meðferð til inntöku til að ljúka meðferðinni eftir að klínískur bati hefur komið fram.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum nema þegar um miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (sjá *Skert nýrnastarfsemi* hér á eftir og kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (þ.e. kreatínín-úthreinsun (CrCl) er > 50 til ≤ 80 ml/mín).

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 30 til ≤ 50 ml/mín) skal skömmtun doripenem vera 250 mg á 8 klst. fresti (sjá kafla 6.6). Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) skal skömmtun doripenem vera 250 mg á 12 klst. fresti (sjá kafla 6.6). Hjá sjúklingum sem ávísað er 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst. ætti aðlögun skammta að vera svipuð (í meðallagi skert nýrnastarfsemi: 500 mg á 8 klst. fresti; verulega skert nýrnastarfsemi: 500 mg á 12 klst. fresti).

Vegna takmarkaðra klínískra gagna og fyrirsjáanlegrar, aukinnar útsetningar fyrir doripenemi og umbrotsefni þess (doripenem-M-1) skal nota Doribax með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skammtar fyrir sjúklinga í skilun

Í töflunni hér að neðan eru ráðleggingar varðandi skammta og lyfjagjöf með Doribax fyrir sjúklinga á samfelldum skilunarmeðferðum:

CRRT aðferð	Gauklasiunar-hraði	Skammtur	Tíðni	Innrennslis-tími ^{a,b}	Markmið (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/mín.	250 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/mín.	250 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/mín.	500 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l

CRRT: samfelld skilunarmeðferð (continuous renal replacement therapy); CVVH: samfelld bláæðar-bláæðar blóðskilun (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: samfelld bláæðar-bláæðar blóðskilun og -síun (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: lágmarksheftistyrkur

^a Hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun, sem eru á samfelldri skilunarmeðferð, er þörf á innrennsli í 4 klst. og taka þarf tillit til þess að úthreinsun karbapenems sem er ekki um nýru getur hugsanlega aukist hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun.

^b Hægt er að meðhöndla sjúklinga með bráða nýrnaskerðingu, sem eru á samfelldri skilunarmeðferð, með innrennsli í annaðhvort 1 eða 4 klst. Byggt aðallega á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif gæti innrennsli í 4 klst. verið hentugra til þess að hámarka hlutfall þess tíma milli skammta þar sem plasmabættni doripenems er yfir lágmarksheftistyrk ($\%T > MIC$) (sjá kafla 5.1).

Ekki hafa verið útbúnaðar ráðleggingar varðandi skammta gegn sýklum með MIC > 1 mg/l hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð vegna hugsanlegrar uppsöfnunar doripenems og umbrotsefnisins doripenem-M-1 (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlagt er að fylgjast náið með öryggi við notkun hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð vegna takmarkaðra klínískra gagna og fyrirsjáanlegrar aukinnar útsetningar fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 (sjá kafla 4.4).

Ekki eru nægjanlegar upplýsingar fyrir hendi til þess að hægt sé að útbúa ráðleggingar varðandi skammtabreytingar fyrir sjúklinga í annars konar skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Leysa skal Doribax upp og síðan skal það þynnt (sjá kafla 6.6) áður en það er gefið með innrennsli í bláæð í 1 eða 4 klst.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni.

Ofnæmi fyrir einhverju öðru karbapenem sýklalyfi.

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmi, alvarleg húðviðbrögð) fyrir einhverri annarri gerð af beta-laktam sýklalyfi (t.d. penisillíni eða cephalosporíni).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Við val á doripenemi til einstaklingsbundinnar meðferðar á sjúklingi skal taka tillit til þess hvort viðeigandi sé að nota karbapenem sýklalyf og byggja það mat á alvarleika sýkingarinnar, algengi ónæmis fyrir öðrum hentugum sýklalyfjum og hættuna sem fylgir vali fyrir karbapenem-ónæmum bakteríum.

Gæta skal varúðar við val á sýklalyfi og skömmtum við meðferð sjúklinga með síðkomna lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél (>5 daga innlögn á sjúkrahúsi) og vegna annarra tilvika um lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þar sem grunur leikur á eða staðfesting liggur fyrir um sýkla með minnkað næmi, t.d. *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Samhliða notkun amínóglýkósíða gæti átt við þegar grunur leikur á um eða staðfesting liggur fyrir um að sýkingar af völdum *Pseudomonas aeruginosa* eru hluti af samþykktri ábendingu (sjá kafla 4.1).

Ofnæmisviðbrögð

Alvarlegt og stundum banvænt ofnæmi (bráðafnæmi) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá beta-laktam sýklalyf. Áður en meðferð með Doribax er hafin skal rannsaka vandlega fyrri sögu um ofnæmisviðbrögð við öðrum virkum efnum í þessum flokki eða beta-laktam sýklalyfjum. Gæta skal varúðar við notkun Doribax hjá þessum sjúklingum. Komi fram ofnæmisviðbrögð af völdum doripenems skal hætta notkun lyfsins samstundis og gera viðeigandi ráðstafanir. Alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) þarfnast tafarlausrar neyðarmeðferðar.

Krampar

Greint hefur verið frá krömpum meðan á meðferð með karbapenemum hefur staðið, þ.m.t. doripenemi (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á doripenemi voru krampar algengastir hjá þeim sem höfðu undirliggjandi sjúkdóma í miðtaugakerfi (t.d. heilaslag eða sögu um krampa), skerta nýrnastarfsemi eða fengu skammta sem voru stærri en 500 mg.

Sýndarhimnuristilbólga

Greint hefur verið frá sýndarhimnuristilbólgu (pseudomembranous colitis) af völdum *Clostridium difficile* eftir notkun Doribax og er hægt að flokka eftir alvarleika allt frá vægri til lífshættulegrar. Þess vegna er mikilvægt að hafa þessa greiningu í huga vegna sjúklinga sem fá niðurgang á meðan gjöf stendur eða í kjölfar gjafar Doribax (sjá kafla 4.8).

Offjölgun ónæmra baktería

Í tengslum við gjöf doripenems, eins og annarra sýklalyfja, hafa komið fram stofnar með minnkað næmi. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum meðan á meðferð stendur. Ef ofanísýkingar koma fram skal gera viðeigandi ráðstafanir. Forðast skal langvarandi notkun Doribax.

Milliverkanir við valpróínsýru

Samhliða notkun doripenems og valpróínsýru/natríumvalpróats er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Lungnabólga vegna notkunar til innöndunar

Þegar Doribax var gefið til innöndunar, í rannsóknarskyni, kom fram lungnabólga. Því skal ekki gefa doripenem með þessum hætti.

Samfelld skilunarmeðferð

Útsetning fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð getur aukist og náð marki sem ekki eru til nein *in vivo* öryggisgögn fyrir á þessum tímapunkti. Umbrotsefnið hefur ekki ákveðna lyfjafræðilega virkni en önnur lyfjafræðileg áhrif eru óþekkt. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með öryggi við notkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lýsing á sjúklingabýði sem var meðhöndlað í klínískum rannsóknum

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með lungnabólgu sem smituðust á sjúkrahúsi (N=979) höfðu 60% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Doribax og sem hægt var að meta klínískt, lungnabólgu sem smitaðist í öndunarvél. Í þeim hópi höfðu 50% síðkomna lungnabólgu sem smitaðist í öndunarvél (skilgreint sem lungnabólga sem kemur fram eftir fimm daga í öndunarvél) og 54% höfðu APACHE II skor (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) > 15 og 32% fengu aminoglýkósíða samhliða (76% í meira en 3 sólarhringa).

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með flókna sýkingu í kviðarholi (N=962) var botnlanginn algengasti líffærafræðilegi sýkingarstaðurinn hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Doribax og þar sem hægt var að greina örverur (62%). Í þessum hópi höfðu 51% útbreidda lífhimnubólgu í upphafi rannsóknarinnar. Aðrar uppsprettur sýkinga voru m.a. rof á ristli (20%), gallblöðrubólga með fylgikvillum (5%) og sýkingar á öðrum stöðum (14%). Ellefu prósent höfðu APACHE II skor > 10, 9,5% fengu sýkingu eftir uppskurð, 27% höfðu eina eða margar ígerðir í kviðarholi og 4% höfðu blóðsýkingu í upphafi rannsóknarinnar.

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar (N=1.179) höfðu 52% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Doribax og þar sem hægt var að greina örverur, erfiða sýkingu í neðri þvagvegum og 48% höfðu nýrnasýkingu, þar af voru 16% erfiðar sýkingar. Allt í allt höfðu 54% sjúklinga þráláta erfiða sýkingu, 9% höfðu blóðsýkingu og 23% voru sýktir af levofloxacin-ónæmum þvagfærasýklum í upphafi rannsóknarinnar.

Reynsla hjá sjúklingum, sem eru alvarlega ónæmisbældir vegna ónæmisbælandi meðferðar og hjá sjúklingum með verulega daufkyrningafæð, er takmörkuð vegna þess að þetta þýði var útilokað frá III. stigs rannsóknum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Doripenem umbrotnar lítið sem ekkert fyrir tilstilli cýtokróms P450 (CYP450). Byggt á *in vitro* rannsóknum er ekki búist við að doripenem muni hamla eða hvetja virkni CYP450. Þess vegna er ekki búist við neinum lyfjamilliverkunum tengdum CYP450 (sjá kafla 5.2).

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf doripenems og valpróínsýru lækkar þéttni valpróínsýru í sermi marktækt niður fyrir lækningalegt bil. Slík lækkun á þéttni valpróínsýru getur leitt til ófullnægjandi krampastillandi áhrifa. Í rannsókn á milliverkunum var þéttni valpróínsýru í sermi verulega lækkuð (AUC minnkaði um 63%) eftir samhliða gjöf doripenems og valpróínsýru.

Milliverkunin kom fljótt fram. Þar sem sjúklingum voru aðeins gefnir fjórir skammtar af doripenemi er ekki hægt að útiloka frekari lækkun á þéttni valpróínsýru við lengri samhliða notkun.

Einnig hefur verið greint frá lækkun á þéttni valpróínsýru eftir gjöf samhliða öðrum karbapenem lyfjum, með 60-100% lækkun á þéttni valpróínsýru á u.þ.b. tveimur sólarhringum. Því skal íhuga aðra sýklalyfjameðferð eða aðra flogaveikilyfjameðferð.

Probenecid keppir við doripenem um nýrnapipluseytingu og minnkar nýrnaúthreinsun doripenems. Í milliverkanarannsókn jókst meðalgildi AUC fyrir doripenem um 75% eftir samhliða gjöf probenecids. Þess vegna er ekki mælt með gjöf probenecids samhliða Doribax. Ekki er hægt að útiloka milliverkanir við önnur lyf sem eru útskilin með seytun um nýrnapiplur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um notkun doripenems á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu og þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Doribax ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort doripenem skilst út í brjóstamjólk. Í rannsókn á rottum var sýnt fram á að doripenem og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda skuli áfram/hætta skuli brjóstagjöf eða hvort halda skuli áfram/hætta skuli meðferð með Doribax og taka skal tillit til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar með Doribax fyrir móður.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um möguleg áhrif meðferðar með doripenemi á frjósemi karla og kvenna. Gjöf doripenems með inndælingu í bláæð hafði hvorki aukaverkanir á almenna frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu meðferð, né þroska afkvæma eftir got eða æxlunargetu þeirra við skammta allt að 1 g/kg/sólarhring (samkvæmt AUC, sem er að minnsta kosti jafnmikil útsetning fyrir lyfinu og hjá mönnum af 500 mg skammti á 8 klst. fresti).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Doribax á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Byggt á tilkynntum aukaverkunum er ekki búist við að Doribax hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir tengdar gjöf Doribax 500 mg á 8 klst. fresti komu fram hjá 32% af 3.142 fullorðnum sjúklingum (1.817 sem fengu Doribax) sem voru metnir með tilliti til öryggis í II. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum. Gjöf Doribax var hætt vegna lyfjatengdra aukaverkana hjá 0,1% allra sjúklinga. Aukaverkanir, sem leiddu til þess að gjöf Doribax var hætt, voru ógleði (0,1%), niðurgangur (0,1%), kláði (0,1%), sveppasýking í sköpum (0,1%), aukning lifrarensíma (0,2%) og útbrot (0,2%). Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur (10%), niðurgangur (9%) og ógleði (8%).

Öryggi hjá u.þ.b. 500 sjúklingum sem fengu Doribax 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf á 4 klst. í I., II. og III. stigs klínískum rannsóknum var í samræmi við öryggi hjá sjúklingum sem fengu 500 mg á 8 klst. fresti.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Doribax, eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Doribax	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: sveppasýkingar í munni, sýkingar í sköpum
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: blóðflagnafæð, daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4) Tíðni ekki þekkt: bráðafnæmi (sjá kafla 4.4)
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur Sjaldgæfar: krampar (sjá kafla 4.4)

Æðar	Algengar: bláæðabólga
Meltingarfæri	Algengar: ógleði, niðurgangur Sjaldgæfar: <i>C. difficile</i> ristilbólga (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall	Algengar: hækkun lifrarensíma
Húð og undirhúð	Algengar: kláði, útbrot Tíðni ekki þekkt: drep í húðþekju, Stevens-Johnson-heilkenni

4.9 Ofskömmtnun

Útbrot voru mjög algeng (5 af hverjum 8) í 1. stigs rannsókn þar sem heilbrigðum þátttakendum voru gefin 2 g af doripenemi með innrennsli í 1 klst. á 8 klst. fresti í 10 til 14 daga. Útbrotin hurfu innan 10 daga eftir að gjöf doripenems var hætt.

Ef ofskömmtnun á sér stað á að hætta gjöf Doribax og veita stuðningsmeðferð þar til nýrnaútskilnaður hefst. Hægt er að fjarlægja Doribax með samfelldri skilunarmeðferð eða blóðskilun (sjá kafla 5.2). Hins vegar eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um notkun þessara meðferða við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf til almennrar verkunar, karbapenem, ATC flokkur: J01DH04.

Verkunarháttur

Doripenem er samtengt karbapenem sýklalyf.

Bakteríudrepandi virkni doripenems verður á þann hátt að doripenem hemur myndun frumuveggs baktería. Doripenem gerir mörg lífsnauðsynleg penísillínbindiprótein (PBP) óvirk og hamlar með því myndun frumuveggjar og veldur þannig frumudauða.

In vitro sýndi doripenem litla tilhneigingu til að hemja önnur sýklalyf eða vera hamið af þeim. Samlagningarvirkni eða væg samverkun með amikacini og levofloxacini hefur sést hjá *Pseudomonas aeruginosa* og hjá Gram-jákvæðum bakteríum með daptomycini, linezolidi, levofloxacini og vancomycini.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Líkt og hjá öðrum beta-laktam sýklalyfjum hefur verið sýnt fram á að sá tími sem plasmabéttni doripenems fer yfir lágmarksheftistyrk (minimum inhibitory concentration (MIC)) (%T > MIC) í sýkta líffærinu samrýmist best við verkunina í forklínískum lyfjahvarfa/lyfhrifa (PK/PD) rannsóknum. Monte Carlo-líkan var notað til að greina niðurstöður sýklanæmis í III. stigs rannsóknum sem var lokið og gögn um lyfjahvörf benda til þess að %T > MIC 35% markmiði hafi verið náð hjá meira en 90% sjúklinga með lungnabólgu sem smitaðist á sjúkrahúsi, flóknar þvagfærasýkingar og flóknar sýkingar í kviðarholi, á öllum stigum nýrnastarfsemi.

Lenging á innrennslistíma doripenems í 4 klst. hámarkar %T > MIC fyrir þann skammt sem er gefinn og er grundvöllur þess valmöguleika að gefa innrennslið á 4 klst. hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólgu sem smitast í öndunarvél. Hjá alvarlega veikum sjúklingum eða sjúklingum með skert ónæmissvar getur 4 klst. innrennslistími verið hentugri þegar sýnt hefur verið fram á eða búist er við að MIC doripenems fyrir þekktan eða grunaðan sýkil sé > 0,5 mg/l, svo 50% T>MIC náist í að minnsta kosti 95% sjúklinga (sjá kafla 4.2). Monte Carlo-líkan studdi að gefin væru 500 mg í innrennsli á 4 klst., á 8 klst. fresti, af doripenemi MIC ≤ 4 mg/l gegn þeim sýklum sem meðferðin beindist gegn, hjá þátttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Ónæmismyndun

Ónæmismyndun baktería, sem hefur áhrif á doripenem, felst meðal annars í því að virka efnið er gert óvirkt fyrir tilstilli karbapenem vatnsrofsensíma, með stökkbreyttum eða áunnum PBP, minna gegndræpi ytri himnu og virku útfærði. Doripenem er þolið gegn vatnsrofi af völdum flestra beta-laktamasa, þ.m.t. penicillinasa og cephalosporinasa sem Gram-jákvæðar og Gram-neikvæðar bakteríur mynda, að undanskildum frekar sjaldgæfum karbapenem vatnsrofs beta-laktamasa ensímum. Tegundir, sem eru ónæmar fyrir öðrum karbapenem, eru venjulega einnig ónæmar fyrir doripenemi. Alltaf skal álíta að methicillín-ónæmir staphylococcar séu ónæmir fyrir doripenemi. Eins og við á um önnur sýklalyf, þ.m.t. karbapenem, hefur verið sýnt fram á að doripenem sækir í ónæma bakteríustofna.

Viðmið (breakpoints)

Viðmið lágmarksheftistyrks (MIC), sem eru ákvörðuð af „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST), eru eftirfarandi:

Ekki háð tegund	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
Staphylococci	Ályktað út frá methicillín viðmiði
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> -tegundir aðrar en <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterococci	„ekki viðeigandi takmark“
<i>Haemophilus</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ófullnægjandi gögn
Loftfælnar tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$

Næmi

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt eftir landsvæðum og tímabilum fyrir tilteknar tegundir og er æskilegt að til séu upplýsingar um ónæmi á hverjum stað, sérstaklega þegar verið er að meðhöndla alvarlegar sýkingar. Leita skal ráða hjá sérfræðingi, þar sem þörf er á, þegar algengi á hverjum stað er þannig að verkun lyfsins er vafasöm í a.m.k. sumum sýkingum.

Greint hefur verið frá staðbundnum hópsýkingum vegna karbapenem ónæmra sýkla innan Evrópusambandsins. Upplýsingarnar hér fyrir neðan eru aðeins leiðbeinandi varðandi líkur á því hvort örvera muni vera næm fyrir doripenemi eða ekki.

Algengt að tegundir séu næmar:

Gram-jákvæðar loftháðar

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (eingöngu methicillín næmir stofnar)*[^]

Staphylococcus-tegundir (eingöngu methicillín næmir stofnar)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus-tegundir

Gram-neikvæðar loftháðar

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-tegundir
Serratia marcescens
Shigella-tegundir

Loftfælnar

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

Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter-tegundir
Burkholderia cepacia^{§+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Bakteríur með innbyggð ónæmi:

Gram-jákvæðar loftháðar
Enterococcus faecium

Gram-neikvæðar loftháðar

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-tegundir

* tegundir þar sem sýnt hefur verið fram á virkni í klínískum rannsóknum

§ tegundir sem í eðli sínu hafa miðlungsnæmi (intermediate susceptibility)

+ tegundir með > 50% áunnið ónæmi í fleiri en einu aðildarríki

^ álíta skal alla methicillín-ónæma staphylococci sem ónæma fyrir doripenemi

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Lungnabólga sem smitast í öndunarvél

Rannsókn sem gerð var hjá 233 sjúklingum með síðkomna lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél, sýndi ekki fram á að rannsóknarmeðferð með doripenemi í 7 daga (1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst.) væri síðri en 10 daga meðferð með imipenemi/cilastatini (1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 1 klst.). Auk þess máttu sjúklingar þiggja sérhæfða viðbótarmeðferð.

Rannsóknin var stöðvuð fyrr en áætlað var vegna ráðlegginga óháðrar nefndar sem hafði eftirlit með rannsóknarniðurstöðum. Tíðni klíníks bata í lok meðferðarlotu á 10. degi var tölulega lægri hjá einstaklingum í greiningarhópum doripenem arms rannsóknarinnar, fyrsta aðalhópsins, þ.e. MITT hópsins (primary microbiological intent to treat) (45,6% samanborið við 56,8%; 95% CI: -26,3%; 3,8%) og annars aðalhópsins, þ.e. ME hópsins (co-primary microbiologically evaluable) (49,1% [28/57] samanborið við 66,1% [39/59]); 95% CI -34,7%; 0,8%). Dánartíðni af hvað orsök sem var, á 28 dögum, var tölulega hærri hjá einstaklingum sem fengu meðferð með doripenem í MITT greiningarhópnum (21,5% samanborið við 14,8%; 95% CI: -5,0%; 18,5%). Mismunur á tíðni klíníks bata af doripenemi annars vegar og af imipenemi/cilastatini hins vegar var meiri hjá sjúklingum með APACHE gildi > 15 (16/45 [36%] samanborið við 23/46 [50%]) og hjá sjúklingum með *Pseudomonas aeruginosa* sýkingu 7/17 [41%] samanborið við 6/10 [60%]).

5.2 Lyfjahvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum, sem tóku þátt í rannsóknum, voru meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ doripenems eftir gjöf 500 mg á 1 klst. um það bil 23 µg/ml og 36 µg.klst/ml, hvort fyrir sig. Hjá heilbrigðum einstaklingum, sem tóku þátt í rannsóknum, voru meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ doripenems eftir gjöf 500 mg og 1 g á 4 klst. um það bil 8 µg/ml og 17 µg/ml og 34 µg.klst/ml og 68 µg.klst/ml, hvort fyrir sig. Hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á sér ekki stað nein uppsöfnun doripenems eftir endurtekna gjöf með annaðhvort 500 mg eða 1 g sem innrennsli í bláæð á 8 klst. fresti í 7-10 daga.

Lyfjahvörf doripenems eftir stakan skammt, gefinn með innrennsli í 4 klst., hjá fullorðnum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm eru sambærileg við lyfjahvörf hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki eru með slímseigjusjúkdóm. Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á öryggi og verkun doripenems hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Dreifing

Doripenem er að meðaltali um það bil 8,1% bundið plasmapróteinum og er bindingin óháð plasmabéttni. Við jafnvægi er dreifingarrúmmál um það bil 16,8 l, hliðstætt rúmmáli utanfrumuvökva hjá mönnum. Doripenem kemst greiðlega inn í flesta líkamsvessa og vefi, svo sem leg, vökva aftan lífhimnu (retroperitoneal fluid), blöðruhálskirtil, gallblöðru og þvág.

Umbrot

Umbrot doripenems í örverufræðilega óvirkt umbrotsefni með opinn hring á sér fyrst og fremst stað fyrir tilstilli dehydropeptidasa-I. Doripenem umbrotnar lítið sem ekkert fyrir tilstilli cytókróms P450 (CYP450). Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að doripenem hemur hvorki né hvetur virkni CYP ísóensímanna 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4.

Brotthvarf

Doripenem skilst fyrst og fremst út óbreytt um nýru. Hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum er lokahelmingunartími doripenems að meðaltali um það bil 1 klukkustund og plasmaúthreinsun um það bil 15,9 l/klst. Nýrnaúthreinsun er að meðaltali 10,3 l/klst. Það hve hátt þetta gildi er ásamt marktækri minnkun á brotthvarfi doripenems, sem sést eftir samhliða gjöf probenecids, bendir til þess að doripenem gangist undir gauklasíun, pípluseytingu og endurfrásog. Hjá heilbrigðum, ungum, fullorðnum einstaklingum, sem fengu stakan 500 mg skammt af Doribax, greindist 71% af skammtinum sem óbreytt virkt efni í þvagi og 15% sem umbrotsefni með opinn hring. Hjá heilbrigðum, ungum, fullorðnum einstaklingum, sem fengu stakan 500 mg skammt af geislavirku doripenemi, greindist minna en 1% af heildargeislavirkninni í saur. Lyfjahvörf doripenems eru línuleg eftir gjöf skammta á bilinu 500 mg til 2 g ef það er gefið með innrennsli í bláæð í 1 klst. og á bilinu 500 mg til 1 g ef það er gefið með innrennsli í bláæð í 4 klst.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks 500 mg skammts af Doribax jókst AUC fyrir doripenem 1,6-falt, 2,8-falt og 5,1-falt hjá sjúklingum með vægt (CrCl 51-79 ml/mín), í meðallagi (CrCl 31-50 ml/mín) og verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≤ 30 ml/mín), talið í sömu röð, samanborett við einstaklinga, paraða eftir aldri, með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl > 80 ml/mín). Búast má við að AUC gildi fyrir örverufræðilega óvirka umbrotsefnið með opna hringnum (doripenem-M-1) sé umtalsvert hærra hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborett við heilbrigða einstaklinga. Aðlaga þarf skammta hjá sjúklingum með í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aðlaga þarf Doribax skammta hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð (sjá kafla 4.2). Í rannsókn þar sem 12 einstaklingar með nýrnabilun á lokastigi fengu stakan 500 mg skammt af doripenemi með innrennsli í bláæð í 1 klst. jókst altæk útsetning fyrir doripenemi og doripenem-M-1 í samanburði við heilbrigða einstaklinga. Við 12 klst. samfellda bláæðar-bláæðar blóðskilun voru u.þ.b. 28% af magni doripenems og 10% af magni doripenem-M-1 fjarlægð úr skammtinum og við 12 klst. samfellda bláæðar-bláæðar blóðskilun og -síun voru u.þ.b. 21% og 8% fjarlægð úr skammtinum, talið upp í sömu röð. Skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga á samfelldri skilunarmeðferð voru þróaðar til að ná

altækri útsetningu fyrir doripenemi, sem er svipuð og hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fá 500 mg af doripenemi með innrennsli í 1 klst., til að viðhalda þéttni doripenems yfir 1 mg/l lágmarksheftistyrk (MIC) a.m.k. 35% af tímanum milli skammta og til að viðhalda minni útsetningu fyrir doripenemi og umbrotsefninu doripenem-M-1 en sést við innrennsli í 1 klst. með 1 g af doripenemi á 8 klst. fresti hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessar skammtaráðleggingar fengust með því að útbúa líkan úr gögnum frá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem fengu samfellda skilunarmeðferð og taka tillit til þess að úthreinsun karbapenems sem er ekki um nýru getur hugsanlega aukist hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun í samanburði við sjúklinga með langvinna nýrnaskerðingu. Brotthvarf doripenem-M-1 var hægt hjá sjúklingahópnum og helmingunartíminn (og AUC) hefur ekki verið ákvarðaður á fullnægjandi hátt. Þess vegna má ekki útiloka að útsetning sem sést hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð verði meiri en áætlað er og þannig meiri en útsetning sem sést fyrir umbrotsefnið við innrennsli í 1 klst. með 1 g af doripenemi á 8 klst. fresti hjá heilbrigðum einstaklingum. Afleiðingar af aukinni útsetningu fyrir umbrotsefninu *in vivo* eru óþekktar vegna þess að skortur er á gögnum um lyfjafræðilega virkni, aðra en örverueyðandi virkni (sjá kafla 4.4). Ef skammtur doripenems er aukinn fram yfir ráðlagðan skammt við samfellda skilunarmeðferð eykst altæk útsetning fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 enn frekar. Klínískar afleiðingar slíkrar aukningar á útsetningu eru óþekktar.

Altæk útsetning fyrir doripenemi og doripenem-M-1 er umtalsvert meiri hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem eru á blóðskilun en hjá heilbrigðum einstaklingum. Í rannsókn þar sem 6 einstaklingar með nýrnabilun á lokastigi fengu stakan 500 mg skammt af doripenemi með innrennsli í bláæð var magn doripenems sem fjarlægt var meðan á 4 klst. blóðskilun stóð u.þ.b. 46% af skammtinum og magn doripenem-M-1 sem fjarlægt var u.þ.b. 6% af skammtinum. Ekki eru nægjanlegar upplýsingar fyrir hendi til þess að hægt sé að útbúa ráðleggingar varðandi skammtabreytingar fyrir sjúklinga í ósamfelldri blóðskilun eða annars konar skilun en samfelldri skilunarmeðferð (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf doripenems hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest. Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf doripenems þar sem það virðist ekki umbrotna í lifur.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf doripenems voru metin hjá heilbrigðum öldruðum körlum og konum (á aldrinum 66-84 ára). AUC doripenems jókst um 49% samanborið við hjá yngri fullorðnum. Breytingarnar voru aðallega tengdar aldursháðum breytingum á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum nema ef um í meðallagi til verulega skerta nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.2).

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahvörf doripenems voru metin hjá heilbrigðum körlum og konum. AUC gildi doripenems var 13% hærra hjá konum en körlum. Ekki er mælt með aðlögun skammta m.t.t. kyns.

Kynþáttur

Áhrif kynþáttar á lyfjahvörf doripenems voru metin út frá lyfjahvarfagreiningu á þýði. Ekki kom fram marktækur munur á meðalútskilnaði doripenems hjá kynþáttahópnum og þess vegna er ekki mælt með aðlögun skammta m.t.t. kynþáttar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaeefni. Vegna hönnunar á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og vegna mismunar á lyfjahvörfum milli dýra og manna var stöðug útsetning í dýrum hins vegar ekki tryggt í þessum rannsóknum.

Ekki komu fram neinar eiturverkanir á æxlun í rannsóknum á rottum og kaninum. Þessar rannsóknir hafa hins vegar takmarkaða klíníska þýðingu vegna þess að þær voru framkvæmdar með einum

stökum skammti á sólarhring sem veldur því að tímalengd útsetningar var styttri en einn tíundi af útsetningu doripenems á sólarhring hjá dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.3.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Geymsla eftir upplausn: Eftir upplausn í sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn til inndælingar má geyma Doribax dreifuna í hettuglasinu í allt að 1 klst. við lægri hita en 30°C áður en hún er flutt yfir í innrennslispokann og þynnt.

Eftir þynningu í innrennslispokanum er geymslupól Doribax innrennslislausnar við stofuhita eða í kæli samkvæmt eftirfarandi töflu:

Tímamörk fyrir upplausn, þynningu og gjöf Doribax innrennslislausnar

Innrennslislausn	Lausn geymd við stofuhita	Lausn geymd í kæli (2°C-8°C)
natriumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar	12 klst.	72 klst.*
⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar	4 klst.	24 klst.*

* Eftir að lausnin hefur verið tekin úr kæli á gjöf innrennslis að vera lokið á þeim stöðugleikatíma sem gefinn er upp fyrir stofuhita, svo framarlega sem heildartíminn í kæli, tíminn sem það tekur lausnina að ná stofuhita og innrennslistíminn fari ekki fram yfir þann tíma sem lausnin er stöðug í kæli.

⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar skal ekki nota til innrennslis sem varir lengur en 1 klst.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lausnir og tímabil sem tilgreind eru í ofangreindri töflu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutíminn við notkun og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C-8°C, nema ef upplausn/þynning hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sem og innrennslislausna, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glært 20 ml hettuglas úr gleri af gerð I.

Lyfið er fánlegt í öskjum sem innihalda 10 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti.

Doribax er leyst upp og síðan þynnt frekar fyrir inndælingu.

Blöndun lausnar sem inniheldur 250 mg skammt til innrennslis með því að nota 250 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar út í 250 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.
2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 50 ml eða 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst. Til að gefa 250 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennsli.

Doribax lausn til innrennslis getur verið tær og litlaus eða tær og gulleit. Litabreytileiki innan þessara marka hefur ekki áhrif á verkun lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Doribax 500 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafngildir 500 mg af doripenemi.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn (duft fyrir innrennsli).

Hvítt til örlítið gulleitt, beinhvítt, kristallað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Doribax er ætlað til meðhöndlunar á eftirtöldum sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi (nosocomial pneumonia) (þ.m.t. lungnabólgu sem smitast í öndunarvél).
- Erfiðum sýkingum í kviðarholi.
- Erfiðum þvagfærasýkingum.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um rétta notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagða skammta og lyfjagjöf fyrir tilteknar sýkingar má sjá í eftirfarandi töflu:

Sýking	Skammtur	Tíðni	Innrennslitími
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólga sem smitast í öndunarvél	500 mg eða 1 g*	á 8 klst. fresti	1 eða 4 klst.**
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	500 mg	á 8 klst. fresti	1 klst.
Erfiðar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýrnaskjóðubólga	500 mg	á 8 klst. fresti	1 klst.

* Íhuga má 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst. hjá sjúklingum með aukna nýrnaúthreinsun (sérstaklega þegar kreatínínúthreinsun (CrCl) er ≥ 150 ml/mín) og/eða vegna sýkingar af völdum Gram-neikvæðra sýkla sem gerja ekki (eins og *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Þessi skammtaáætlun er byggð á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1)

** Byggt aðallega á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif gæti innrennsli í 4 klst. verið hentugra gegn sýkingu af völdum sýkla sem eru minna næmir (sjá kafla 5.1). Þessa meðferð ætti einnig að íhuga gegn sérstaklega alvarlegum sýkingum.

Tímalengd meðferðar

Venjuleg meðferðarlengd með doripenem er á bilinu 5-14 dagar og skal hún ákvörðuð út frá alvarleika, sýkingarstað, sýkingarvaldi og klínískum viðbrögðum sjúklings. Venjuleg meðferðarlengd hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél er 10 til 14 dagar og er oft nær lengri mörkunum hjá sjúklingum sem sýktir eru af Gram-neikvæðum sýklum sem gerja ekki (non-fermenting) (eins og *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (sjá kafla 5.1).

Doripenem var gefið í allt að 14 daga í klínískum rannsóknum og ekki hefur verið sýnt fram á öryggi lengri meðferðartímabíla. Eftir að meðferð með doripenemi í bláæð er hafin er mögulegt að skipta yfir í viðeigandi meðferð til inntöku til að ljúka meðferðinni eftir að klínískur bati hefur komið fram.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum nema þegar um miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (sjá *Skert nýrnastarfsemi* hér á eftir og kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (þ.e. kreatínín-úthreinsun (CrCl) er > 50 til ≤ 80 ml/mín).

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 30 til ≤ 50 ml/mín) skal skömmtun doripenem vera 250 mg á 8 klst. fresti (sjá kafla 6.6). Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) skal skömmtun doripenem vera 250 mg á 12 klst. fresti (sjá kafla 6.6). Hjá sjúklingum sem ávísað er 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst. ætti aðlögun skammta að vera svipuð (í meðallagi skert nýrnastarfsemi: 500 mg á 8 klst. fresti; verulega skert nýrnastarfsemi: 500 mg á 12 klst. fresti).

Vegna takmarkaðra klínískra gagna og fyrirsjáanlegrar, aukinnar útsetningar fyrir doripenemi og umbrotsefni þess (doripenem-M-1) skal nota Doribax með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skammtar fyrir sjúklinga í skilun

Í töflunni hér að neðan eru ráðleggingar varðandi skammta og lyfjagjöf með Doribax fyrir sjúklinga á samfelldum skilunarmeðferðum:

CRRT aðferð	Gauklasiunar-hraði	Skammtur	Tíðni	Innrennslis-tími ^{a,b}	Markmið (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/mín.	250 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l
CVVHDF	< 5 ml/mín.	250 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l
CVVHDF	5-30 ml/mín.	500 mg	á 12 klst. fresti	4 klst.	≤ 1 mg/l

CRRT: samfelld skilunarmeðferð (continuous renal replacement therapy); CVVH: samfelld bláæðar-bláæðar blóðskilun (continuous venovenous haemofiltration); CVVHDF: samfelld bláæðar-bláæðar blóðskilun og -síun (continuous venovenous haemodiafiltration); MIC: lágmarksheftistyrkur

^a Hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun, sem eru á samfelldri skilunarmeðferð, er þörf á innrennsli í 4 klst. og taka þarf tillit til þess að úthreinsun karbapenems sem er ekki um nýru getur hugsanlega aukist hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun.

^b Hægt er að meðhöndla sjúklinga með bráða nýrnaskerðingu, sem eru á samfelldri skilunarmeðferð, með innrennsli í annaðhvort 1 eða 4 klst. Byggt aðallega á upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif gæti innrennsli í 4 klst. verið hentugra til þess að hámarka hlutfall þess tíma milli skammta þar sem plasmabættni doripenems er yfir lágmarksheftistyrk (%T > MIC) (sjá kafla 5.1).

Ekki hafa verið útbúnaðar ráðleggingar varðandi skammta gegn sýklum með MIC > 1 mg/l hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð vegna hugsanlegrar uppsöfnunar doripenems og umbrotsefnisins doripenem-M-1 (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlagt er að fylgjast náið með öryggi við notkun hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð vegna takmarkaðra klínískra gagna og fyrirsjáanlegrar aukinnar útsetningar fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 (sjá kafla 4.4).

Ekki eru nægjanlegar upplýsingar fyrir hendi til þess að hægt sé að útbúa ráðleggingar varðandi skammtabreytingar fyrir sjúklinga í annars konar skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Leysa skal Doribax upp og síðan skal það þynnt (sjá kafla 6.6) áður en það er gefið með innrennsli í bláæð í 1 eða 4 klst.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni

Ofnæmi fyrir einhverju öðru karbapenem sýklalyfi

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmi, alvarleg húðviðbrögð) fyrir einhverri annarri gerð af beta-laktam sýklalyfi (t.d. penisillíni eða cephalosporíni).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Við val á doripenemi til einstaklingsbundinnar meðferðar á sjúklingi skal taka tillit til þess hvort viðeigandi sé að nota karbapenem sýklalyf og byggja það mat á alvarleika sýkingarinnar, algengi ónæmis fyrir öðrum hentugum sýklalyfjum og hættuna sem fylgir vali fyrir karbapenem-ónæmum bakteríum.

Gæta skal varúðar við val á sýklalyfi og skömmtum við meðferð sjúklinga með síðkomna lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél (>5 daga innlögn á sjúkrahúsi) og vegna annarra tilvika um lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þar sem grunur leikur á eða staðfesting liggur fyrir um sýkla með minnkað næmi, t.d. *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Samhliða notkun amínoglýkósíða gæti átt við þegar grunur leikur á um eða staðfesting liggur fyrir um að sýkingar af völdum *Pseudomonas aeruginosa* eru hluti af samþykktri ábendingu (sjá kafla 4.1).

Ofnæmisviðbrögð

Alvarlegt og stundum banvænt ofnæmi (bráðafnæmi) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá beta-laktam sýklalyf. Áður en meðferð með Doribax er hafin skal rannsaka vandlega fyrri sögu um ofnæmisviðbrögð við öðrum virkum efnum í þessum flokki eða beta-laktam sýklalyfjum. Gæta skal varúðar við notkun Doribax hjá þessum sjúklingum. Komi fram ofnæmisviðbrögð af völdum doripenems skal hætta notkun lyfsins samstundis og gera viðeigandi ráðstafanir. Alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) þarfnast tafarlausrar neyðarmeðferðar.

Krampar

Greint hefur verið frá krömpum meðan á meðferð með karbapenemum hefur staðið, þ.m.t. doripenemi (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á doripenemi voru krampar algengastir hjá þeim sem höfðu undirliggjandi sjúkdóma í miðtaugakerfi (t.d. heilaslag eða sögu um krampa), skerta nýrnastarfsemi eða fengu skammta sem voru stærri en 500 mg.

Sýndarhimnuristilbólga

Greint hefur verið frá sýndarhimnuristilbólgu (pseudomembranous colitis) af völdum *Clostridium difficile* eftir notkun Doribax og er hægt að flokka eftir alvarleika allt frá vægri til lífshættulegrar. Þess vegna er mikilvægt að hafa þessa greiningu í huga vegna sjúklinga sem fá niðurgang á meðan gjöf stendur eða í kjölfar gjafar Doribax (sjá kafla 4.8).

Offjölgun ónæmra baktería

Í tengslum við gjöf doripenems, eins og annarra sýklalyfja, hafa komið fram stofnar með minnkað næmi. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum meðan á meðferð stendur. Ef ofanísýkingar koma fram skal gera viðeigandi ráðstafanir. Forðast skal langvarandi notkun Doribax.

Milliverkanir við valpróínsýru

Samhliða notkun doripenems og valpróínsýru/natríumvalpróats er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Lungnabólga vegna notkunar til innöndunar

Þegar Doribax var gefið til innöndunar, í rannsóknarskyni, kom fram lungnabólga. Því skal ekki gefa doripenem með þessum hætti.

Samfelld skilunarmeðferð

Útsetning fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð getur aukist og náð marki sem ekki eru til nein *in vivo* öryggisgögn fyrir á þessum tímapunkti. Umbrotsefnið hefur ekki ákveðna lyfjafræðilega virkni en önnur lyfjafræðileg áhrif eru óþekkt. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með öryggi við notkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lýsing á sjúklingabýði sem var meðhöndlað í klínískum rannsóknum

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með lungnabólgu sem smituðust á sjúkrahúsi (N=979) höfðu 60% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Doribax og sem hægt var að meta klínískt, lungnabólgu sem smitaðist í öndunarvél. Í þeim hópi höfðu 50% síðkomna lungnabólgu sem smitaðist í öndunarvél (skilgreint sem lungnabólga sem kemur fram eftir fimm daga í öndunarvél) og 54% höfðu APACHE II skor (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) > 15 og 32% fengu aminoglýkósíða samhliða (76% í meira en 3 sólarhringa).

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með flókna sýkingu í kviðarholi (N=962) var botnlanginn algengasti líffærafræðilegi sýkingarstaðurinn hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Doribax og þar sem hægt var að greina örverur (62%). Í þessum hópi höfðu 51% útbreidda lífhimnubólgu í upphafi rannsóknarinnar. Aðrar uppsprettur sýkinga voru m.a. rof á ristli (20%), gallblöðrubólga með fylgikvillum (5%) og sýkingar á öðrum stöðum (14%). Ellefu prósent höfðu APACHE II skor > 10, 9,5% fengu sýkingu eftir uppskurð, 27% höfðu eina eða margar ígerðir í kviðarholi og 4% höfðu blóðsýkingu í upphafi rannsóknarinnar.

Í tveimur klínískum rannsóknum á sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar (N=1.179) höfðu 52% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Doribax og þar sem hægt var að greina örverur, erfiða sýkingu í neðri þvagvegum og 48% höfðu nýrnasýkingu, þar af voru 16% erfiðar sýkingar. Allt í allt höfðu 54% sjúklinga þráláta erfiða sýkingu, 9% höfðu blóðsýkingu og 23% voru sýktir af levofloxacin-ónæmum þvagfærasýklum í upphafi rannsóknarinnar.

Reynsla hjá sjúklingum, sem eru alvarlega ónæmisbældir vegna ónæmisbælandi meðferðar og hjá sjúklingum með verulega daufkyrningafæð, er takmörkuð vegna þess að þetta þýði var útilokað frá III. stigs rannsóknum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Doripenem umbrotnar lítið sem ekkert fyrir tilstilli cýtokróms P450 (CYP450). Byggt á *in vitro* rannsóknum er ekki búist við að doripenem muni hamla eða hvetja virkni CYP450. Þess vegna er ekki búist við neinum lyfjamilliverkunum tengdum CYP450 (sjá kafla 5.2).

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf doripenems og valpróínsýru lækkar þéttni valpróínsýru í sermi marktækt niður fyrir lækningalegt bil. Slík lækkun á þéttni valpróínsýru getur leitt til ófullnægjandi krampastillandi áhrifa. Í rannsókn á milliverkunum var þéttni valpróínsýru í sermi verulega lækkuð (AUC minnkaði um 63%) eftir samhliða gjöf doripenems og valpróínsýru.

Milliverkunin kom fljótt fram. Þar sem sjúklingum voru aðeins gefnir fjórir skammtar af doripenemi er ekki hægt að útiloka frekari lækkun á þéttni valpróínsýru við lengri samhliða notkun.

Einnig hefur verið greint frá lækkun á þéttni valpróínsýru eftir gjöf samhliða öðrum karbapenem lyfjum, með 60-100% lækkun á þéttni valpróínsýru á u.þ.b. tveimur sólarhringum. Því skal íhuga aðra sýklalyfjameðferð eða aðra flogaveikilyfjameðferð.

Probenecid keppir við doripenem um nýrnapipluseytingu og minnkar nýrnaúthreinsun doripenems. Í milliverkanarannsókn jókst meðalgildi AUC fyrir doripenem um 75% eftir samhliða gjöf probenecids. Þess vegna er ekki mælt með gjöf probenecids samhliða Doribax. Ekki er hægt að útiloka milliverkanir við önnur lyf sem eru útskilin með seytun um nýrnapiplur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um notkun doripenems á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu og þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Doribax ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort doripenem skilst út í brjóstamjólk. Í rannsókn á rottum var sýnt fram á að doripenem og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda skuli áfram/hætta skuli brjóstagjöf eða hvort halda skuli áfram/hætta skuli meðferð með Doribax og taka skal tillit til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar með Doribax fyrir móður.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um möguleg áhrif meðferðar með doripenemi á frjósemi karla og kvenna. Gjöf doripenems með inndælingu í bláæð hafði hvorki aukaverkanir á almenna frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu meðferð, né þroska afkvæma eftir got eða æxlunargetu þeirra við skammta allt að 1 g/kg/sólarhring (samkvæmt AUC, sem er að minnsta kosti jafnmikil útsetning fyrir lyfinu og hjá mönnum af 500 mg skammti á 8 klst. fresti).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Doribax á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Byggt á tilkynntum aukaverkunum er ekki búist við að Doribax hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir tengdar gjöf Doribax 500 mg á 8 klst. fresti komu fram hjá 32% af 3.142 fullorðnum sjúklingum (1.817 sem fengu Doribax) sem voru metnir með tilliti til öryggis í II. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum. Gjöf Doribax var hætt vegna lyfjatengdra aukaverkana hjá 0,1% allra sjúklinga. Aukaverkanir, sem leiddu til þess að gjöf Doribax var hætt, voru ógleði (0,1%), niðurgangur (0,1%), kláði (0,1%), sveppasýking í sköpum (0,1%), aukning lifrarensíma (0,2%) og útbrot (0,2%). Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur (10%), niðurgangur (9%) og ógleði (8%).

Öryggi hjá u.þ.b. 500 sjúklingum sem fengu Doribax 1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf á 4 klst. í I., II. og III. stigs klínískum rannsóknum var í samræmi við öryggi hjá sjúklingum sem fengu 500 mg á 8 klst. fresti.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Doribax, eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Doribax	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: sveppasýkingar í munni, sýkingar í sköpum
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: blóðflagnafæð, daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4) Tíðni ekki þekkt: bráðafnæmi (sjá kafla 4.4)
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur Sjaldgæfar: krampar (sjá kafla 4.4)

Æðar	Algengar: bláæðabólga
Meltingarfæri	Algengar: ógleði, niðurgangur Sjaldgæfar: <i>C. difficile</i> ristilbólga (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall	Algengar: hækkun lifrarensíma
Húð og undirhúð	Algengar: kláði, útbrot Tíðni ekki þekkt: drep í húðþekju, Stevens-Johnson-heilkenni

4.9 Ofskömmtnun

Útbrot voru mjög algeng (5 af hverjum 8) í 1. stigs rannsókn þar sem heilbrigðum þátttakendum voru gefin 2 g af doripenemi með innrennsli í 1 klst. á 8 klst. fresti í 10 til 14 daga. Útbrotin hurfu innan 10 daga eftir að gjöf doripenems var hætt.

Ef ofskömmtnun á sér stað á að hætta gjöf Doribax og veita stuðningsmeðferð þar til nýrnaútskilnaður hefst. Hægt er að fjarlægja Doribax með samfelldri skilunarmeðferð eða blóðskilun (sjá kafla 5.2). Hins vegar eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um notkun þessara meðferða við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf til almennrar verkunar, karbapenem, ATC flokkur: J01DH04.

Verkunarháttur

Doripenem er samtengt karbapenem sýklalyf.

Bakteríudrepandi virkni doripenems verður á þann hátt að doripenem hemur myndun frumuveggs baktería. Doripenem gerir mörg lífsnauðsynleg penicillinbindiprótein (PBP) óvirk og hamlar með því myndun frumuveggjar og veldur þannig frumudauða.

In vitro sýndi doripenem litla tilhneigingu til að hemja önnur sýklalyf eða vera hamið af þeim. Samlagningarvirkni eða væg samverkun með amikacini og levofloxacini hefur sést hjá *Pseudomonas aeruginosa* og hjá Gram-jákvæðum bakteríum með daptomycini, linezolidi, levofloxacini og vancomycini.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Líkt og hjá öðrum beta-laktam sýklalyfjum hefur verið sýnt fram á að sá tími sem plasmabéttni doripenems fer yfir lágmarksheftistyrk (minimum inhibitory concentration (MIC)) (%T > MIC) í sýkta líffærinu samrýmist best við verkunina í forklínískum lyfjahvarfa/lyfhrifa (PK/PD) rannsóknum. Monte Carlo-líkan var notað til að greina niðurstöður sýklanæmis í III. stigs rannsóknum sem var lokið og gögn um lyfjahvörf benda til þess að %T > MIC 35% markmiði hafi verið náð hjá meira en 90% sjúklinga með lungnabólgu sem smitaðist á sjúkrahúsi, flóknar þvagfærasýkingar og flóknar sýkingar í kviðarholi, á öllum stigum nýrnastarfsemi.

Lenging á innrennslistíma doripenems í 4 klst. hámarkar %T > MIC fyrir þann skammt sem er gefinn og er grundvöllur þess valmöguleika að gefa innrennslið á 4 klst. hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólgu sem smitast í öndunarvél. Hjá alvarlega veikum sjúklingum eða sjúklingum með skert ónæmissvar getur 4 klst. innrennslistími verið hentugri þegar sýnt hefur verið fram á eða búist er við að MIC doripenems fyrir þekktan eða grunaðan sýkil sé > 0,5 mg/l, svo 50% T>MIC náist í að minnsta kosti 95% sjúklinga (sjá kafla 4.2). Monte Carlo-líkan studdi að gefin væru 500 mg í innrennsli á 4 klst., á 8 klst. fresti, af doripenemi MIC ≤ 4 mg/l gegn þeim sýklum sem meðferðin beindist gegn, hjá þátttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Ónæmismyndun

Ónæmismyndun baktería, sem hefur áhrif á doripenem, felst meðal annars í því að virka efnið er gert óvirkt fyrir tilstilli karbapenem vatnsrofsensíma, með stökkbreyttum eða áunnum PBP, minna gegndræpi ytri himnu og virku útfærði. Doripenem er þolið gegn vatnsrofi af völdum flestra beta-laktamasa, þ.m.t. penicillinasa og cephalosporinasa sem Gram-jákvæðar og Gram-neikvæðar bakteríur mynda, að undanskildum frekar sjaldgæfum karbapenem vatnsrofs beta-laktamasa ensímum. Tegundir, sem eru ónæmar fyrir öðrum karbapenemum, eru venjulega einnig ónæmar fyrir doripenemi. Alltaf skal álíta að methicillín-ónæmir staphylococcar séu ónæmir fyrir doripenemi. Eins og við á um önnur sýklalyf, þ.m.t. karbapenem, hefur verið sýnt fram á að doripenem sækir í ónæma bakteríustofna.

Viðmið (breakpoints)

Viðmið lágmarksheftistyrks (MIC), sem eru ákvörðuð af „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST), eru eftirfarandi:

Ekki háð tegund	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
Staphylococci	Ályktað út frá methicillín viðmiði
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> -tegundir aðrar en <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterococci	„ekki viðeigandi takmark“
<i>Haemophilus</i> -tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ófullnægjandi gögn
Loftfælnar tegundir	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$

Næmi

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt eftir landsvæðum og tímabilum fyrir tiltekna tegundir og er æskilegt að til séu upplýsingar um ónæmi á hverjum stað, sérstaklega þegar verið er að meðhöndla alvarlegar sýkingar. Leita skal ráða hjá sérfræðingi, þar sem þörf er á, þegar algengi á hverjum stað er þannig að verkun lyfsins er vafasöm í a.m.k. sumum sýkingum.

Greint hefur verið frá staðbundnum hópsýkingum vegna karbapenem ónæmra sýkla innan Evrópusambandsins. Upplýsingarnar hér fyrir neðan eru aðeins leiðbeinandi varðandi líkur á því hvort örvera muni vera næm fyrir doripenemi eða ekki.

Algengt að tegundir séu næmar:

Gram-jákvæðar loftháðar

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (eingöngu methicillín næmir stofnar)*[^]

Staphylococcus-tegundir (eingöngu methicillín næmir stofnar)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus-tegundir

Gram-neikvæðar loftháðar

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-tegundir
Serratia marcescens
Shigella-tegundir

Loftfælnar

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

Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter-tegundir
Burkholderia cepacia^{§+}
*Pseudomonas aeruginosa**

Bakteríur með innbyggð ónæmi:

Gram-jákvæðar loftháðar
Enterococcus faecium

Gram-neikvæðar loftháðar

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-tegundir

* tegundir þar sem sýnt hefur verið fram á virkni í klínískum rannsóknum

§ tegundir sem í eðli sínu hafa miðlungsnæmi (intermediate susceptibility)

+ tegundir með > 50% áunnið ónæmi í fleiri en einu aðildarríki

^ álíta skal alla methicillín-ónæma staphylococci sem ónæma fyrir doripenemi

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Lungnabólga sem smitast í öndunarvél

Rannsókn sem gerð var hjá 233 sjúklingum með síðkomna lungnabólgu sem smitast hefur í öndunarvél, sýndi ekki fram á að rannsóknarmeðferð með doripenemi í 7 daga (1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 4 klst.) væri síðri en 10 daga meðferð með imipenemi/cilastatini (1 g á 8 klst. fresti með innrennslisgjöf í 1 klst.). Auk þess máttu sjúklingar þiggja sérhæfða viðbótarmeðferð.

Rannsóknin var stöðvuð fyrr en áætlað var vegna ráðlegginga óháðrar nefndar sem hafði eftirlit með rannsóknarniðurstöðum. Tíðni klíníks bata í lok meðferðarlotu á 10. degi var tölulega lægri hjá einstaklingum í greiningarhópum doripenem arms rannsóknarinnar, fyrsta aðalhópsins, þ.e. MITT hópsins (primary microbiological intent to treat) (45,6% samanborið við 56,8%; 95% CI: -26,3%; 3,8%) og annars aðalhópsins, þ.e. ME hópsins (co-primary microbiologically evaluable) (49,1% [28/57] samanborið við 66,1% [39/59]); 95% CI -34,7%; 0,8%). Dánartíðni af hvað orsök sem var, á 28 dögum, var tölulega hærri hjá einstaklingum sem fengu meðferð með doripenem í MITT greiningarhópnum (21,5% samanborið við 14,8%; 95% CI: -5,0%; 18,5%). Mismunur á tíðni klíníks bata af doripenemi annars vegar og af imipenemi/cilastatini hins vegar var meiri hjá sjúklingum með APACHE gildi > 15 (16/45 [36%] samanborið við 23/46 [50%]) og hjá sjúklingum með *Pseudomonas aeruginosa* sýkingu 7/17 [41%] samanborið við 6/10 [60%]).

5.2 Lyfjahlvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum, sem tóku þátt í rannsóknum, voru meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ doripenems eftir gjöf 500 mg á 1 klst. um það bil 23 µg/ml og 36 µg.klst/ml, hvort fyrir sig. Hjá heilbrigðum einstaklingum, sem tóku þátt í rannsóknum, voru meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ doripenems eftir gjöf 500 mg og 1 g á 4 klst. um það bil 8 µg/ml og 17 µg/ml og 34 µg.klst/ml og 68 µg.klst/ml, hvort fyrir sig. Hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á sér ekki stað nein uppsöfnun doripenems eftir endurtekna gjöf með annaðhvort 500 mg eða 1 g sem innrennsli í bláæð á 8 klst. fresti í 7-10 daga.

Lyfjahlvörf doripenems eftir stakan skammt, gefinn með innrennsli í 4 klst., hjá fullorðnum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm eru sambærileg við lyfjahlvörf hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki eru með slímseigjusjúkdóm. Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á öryggi og verkun doripenems hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Dreifing

Doripenem er að meðaltali um það bil 8,1% bundið plasmapróteinum og er bindingin óháð plasmabéttni. Við jafnvægi er dreifingarrúmmál um það bil 16,8 l, hliðstætt rúmmáli utanfrumuvökva hjá mönnum. Doripenem kemst greiðlega inn í flesta líkamsvessa og vefi, svo sem leg, vökva aftan lífhimnu (retroperitoneal fluid), blöðruhálskirtil, gallblöðru og þvág.

Umbrot

Umbrot doripenems í örverufræðilega óvirkt umbrotsefni með opinn hring á sér fyrst og fremst stað fyrir tilstilli dehydropeptidasa-I. Doripenem umbrotnar lítið sem ekkert fyrir tilstilli cytókróms P450 (CYP450). Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að doripenem hemur hvorki né hvetur virkni CYP ísóensímanna 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4.

Brotthvarf

Doripenem skilst fyrst og fremst út óbreytt um nýru. Hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum er lokahelmingunartími doripenems að meðaltali um það bil 1 klukkustund og plasmaúthreinsun um það bil 15,9 l/klst. Nýrnaúthreinsun er að meðaltali 10,3 l/klst. Það hve hátt þetta gildi er ásamt marktækri minnkun á brotthvarfi doripenems, sem sést eftir samhliða gjöf probenecids, bendir til þess að doripenem gangist undir gauklasíun, pípluseytingu og endurfrásog. Hjá heilbrigðum, ungum, fullorðnum einstaklingum, sem fengu stakan 500 mg skammt af Doribax, greindist 71% af skammtinum sem óbreytt virkt efni í þvagi og 15% sem umbrotsefni með opinn hring. Hjá heilbrigðum, ungum, fullorðnum einstaklingum, sem fengu stakan 500 mg skammt af geislavirku doripenemi, greindist minna en 1% af heildargeislavirkniinni í saur. Lyfjahlvörf doripenems eru línuleg eftir gjöf skammta á bilinu 500 mg til 2 g ef það er gefið með innrennsli í bláæð í 1 klst. og á bilinu 500 mg til 1 g ef það er gefið með innrennsli í bláæð í 4 klst.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks 500 mg skammts af Doribax jókst AUC fyrir doripenem 1,6-falt, 2,8-falt og 5,1-falt hjá sjúklingum með vægt (CrCl 51-79 ml/mín), í meðallagi (CrCl 31-50 ml/mín) og verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≤ 30 ml/mín), talið í sömu röð, samanboreð við einstaklinga, paraða eftir aldri, með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl > 80 ml/mín). Búast má við að AUC gildi fyrir örverufræðilega óvirka umbrotsefnið með opna hringnum (doripenem-M-1) sé umtalsvert hærra hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanboreð við heilbrigða einstaklinga. Aðlaga þarf skammta hjá sjúklingum með í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aðlaga þarf Doribax skammta hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð (sjá kafla 4.2). Í rannsókn þar sem 12 einstaklingar með nýrnabilun á lokastigi fengu stakan 500 mg skammt af doripenemi með innrennsli í bláæð í 1 klst. jókst altæk útsetning fyrir doripenemi og doripenem-M-1 í samanboreð við heilbrigða einstaklinga. Við 12 klst. samfellda bláæðar-bláæðar blóðskilun voru u.þ.b. 28% af magni doripenems og 10% af magni doripenem-M-1 fjarlægð úr skammtinum og við 12 klst. samfellda bláæðar-bláæðar blóðskilun og -síun voru u.þ.b. 21% og 8% fjarlægð úr skammtinum, talið upp í sömu röð. Skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga á samfelldri skilunarmeðferð voru þróaðar til að ná

altækri útsetningu fyrir doripenemi, sem er svipuð og hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fá 500 mg af doripenemi með innrennsli í 1 klst., til að viðhalda þéttni doripenems yfir 1 mg/l lágmarksheftistyrk (MIC) a.m.k. 35% af tímanum milli skammta og til að viðhalda minni útsetningu fyrir doripenemi og umbrotsefninu doripenem-M-1 en sést við innrennsli í 1 klst. með 1 g af doripenemi á 8 klst. fresti hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessar skammtaráðleggingar fengust með því að útbúa líkan úr gögnum frá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem fengu samfellda skilunarmeðferð og taka tillit til þess að úthreinsun karbapenems sem er ekki um nýru getur hugsanlega aukist hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun í samanburði við sjúklinga með langvinna nýrnaskerðingu. Brotthvarf doripenem-M-1 var hægt hjá sjúklingahópnum og helmingunartíminn (og AUC) hefur ekki verið ákvarðaður á fullnægjandi hátt. Þess vegna má ekki útiloka að útsetning sem sést hjá sjúklingum á samfelldri skilunarmeðferð verði meiri en áætlað er og þannig meiri en útsetning sem sést fyrir umbrotsefnið við innrennsli í 1 klst. með 1 g af doripenemi á 8 klst. fresti hjá heilbrigðum einstaklingum. Afleiðingar af aukinni útsetningu fyrir umbrotsefninu *in vivo* eru óþekktar vegna þess að skortur er á gögnum um lyfjafræðilega virkni, aðra en örverueyðandi virkni (sjá kafla 4.4). Ef skammtur doripenems er aukinn fram yfir ráðlagðan skammt við samfellda skilunarmeðferð eykst altæk útsetning fyrir umbrotsefninu doripenem-M-1 enn frekar. Klínískar afleiðingar slíkrar aukningar á útsetningu eru óþekktar.

Altæk útsetning fyrir doripenemi og doripenem-M-1 er umtalsvert meiri hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem eru á blóðskilun en hjá heilbrigðum einstaklingum. Í rannsókn þar sem 6 einstaklingar með nýrnabilun á lokastigi fengu stakan 500 mg skammt af doripenemi með innrennsli í bláæð var magn doripenems sem fjarlægt var meðan á 4 klst. blóðskilun stóð u.þ.b. 46% af skammtinum og magn doripenem-M-1 sem fjarlægt var u.þ.b. 6% af skammtinum. Ekki eru nægjanlegar upplýsingar fyrir hendi til þess að hægt sé að útbúa ráðleggingar varðandi skammtabreytingar fyrir sjúklinga í ósamfelldri blóðskilun eða annars konar skilun en samfelldri skilunarmeðferð (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf doripenems hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest. Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf doripenems þar sem það virðist ekki umbrotna í lifur.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf doripenems voru metin hjá heilbrigðum öldruðum körlum og konum (á aldrinum 66-84 ára). AUC doripenems jókst um 49% samanborið við hjá yngri fullorðnum. Breytingarnar voru aðallega tengdar aldursháðum breytingum á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum nema ef um í meðallagi til verulega skerta nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.2).

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahvörf doripenems voru metin hjá heilbrigðum körlum og konum. AUC gildi doripenems var 13% hærra hjá konum en körlum. Ekki er mælt með aðlögun skammta m.t.t. kyns.

Kynþáttur

Áhrif kynþáttar á lyfjahvörf doripenems voru metin út frá lyfjahvarfagreiningu á þýði. Ekki kom fram marktækur munur á meðalútskilnaði doripenems hjá kynþáttahópnum og þess vegna er ekki mælt með aðlögun skammta m.t.t. kynþáttar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaeefni. Vegna hönnunar á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og vegna mismunar á lyfjahvörfum milli dýra og manna var stöðug útsetning í dýrum hins vegar ekki tryggt í þessum rannsóknum.

Ekki komu fram neinar eiturverkanir á æxlun í rannsóknum á rottum og kaninum. Þessar rannsóknir hafa hins vegar takmarkaða klíníska þýðingu vegna þess að þær voru framkvæmdar með einum

stökum skammti á sólarhring sem veldur því að tímalengd útsetningar var styttri en einn tíundi af útsetningu doripenems á sólarhring hjá dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.3.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Geymsla eftir upplausn: Eftir upplausn í sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn til inndælingar má geyma Doribax dreifuna í hettuglasinu í allt að 1 klst. við lægri hita en 30°C áður en hún er flutt yfir í innrennslispokann og þynnt.

Eftir þynningu í innrennslispokanum er geymslupól Doribax innrennslislausnar við stofuhita eða í kæli samkvæmt eftirfarandi töflu:

Tímamörk fyrir upplausn, þynningu og gjöf Doribax innrennslislausnar

Innrennslislausn	Lausn geymd við stofuhita	Lausn geymd í kæli (2°C-8°C)
natriumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar	12 klst.	72 klst.*
⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar	4 klst.	24 klst.*

* Eftir að lausnin hefur verið tekin úr kæli á gjöf innrennslis að vera lokið á þeim stöðugleikatíma sem gefinn er upp fyrir stofuhita, svo framarlega sem heildartíminn í kæli, tíminn sem það tekur lausnina að ná stofuhita og innrennslistíminn fari ekki fram yfir þann tíma sem lausnin er stöðug í kæli.

⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar skal ekki nota til innrennslis sem varir lengur en 1 klst.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lausnir og tímabil sem tilgreind eru í ofangreindri töflu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutíminn við notkun og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C-8°C, nema ef upplausn/þynning hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sem og innrennslislausna, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glært 20 ml hettuglas úr gleri af gerð I.

Lyfið er fáanlegt í öskjum sem innihalda 10 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti.

Doribax er leyst upp og síðan þynnt frekar fyrir inndælingu.

Blöndun lausnar sem inniheldur 500 mg skammt til innrennslis með því að nota 500 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar út í 500 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.
2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst. Til að gefa 500 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennsli.

Blöndun lausnar sem inniheldur 250 mg skammt til innrennslis með því að nota 500 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar út í 500 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.
2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst.
4. Takið 55 ml af þessari lausn úr innrennslispokanum og fargið. Til að gefa 250 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennsli.

Doribax lausn til innrennslis getur verið tær og litlaus eða tær og gulleit. Litabreytileiki innan þessara marka hefur ekki áhrif á verkun lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutsweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Á ekki við.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Doribax 250 mg innrennslisstofn, lausn
doripenem

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafnildir 250 mg af doripenemi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisstofn, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til notkunar í eitt skipti.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Doribax 250 mg innrennslisstofn
doripenem

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af doripenemi (sem mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

250 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til notkunar í eitt skipti.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Doribax 500 mg innrennslisstofn, lausn
doripenem

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafnildir 500 mg af doripenemi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisstofn, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til notkunar í eitt skipti.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Doribax 500 mg innrennslisstofn
doripenem

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af doripenemi (sem mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

500 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til notkunar í eitt skipti.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/467/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Doribax 250 mg innrennslisstofn, lausn doripenem

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Doribax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Doribax
3. Hvernig nota á Doribax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Doribax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Doribax og við hverju það er notað

Doribax inniheldur virka efnið doripenem. Lyfið er sýklalyf sem drepur ýmsar tegundir af bakteríum sem valda sýkingum í ýmsum hlutum líkamans.

Doribax er notað til meðferðar fyrir fullorðna við eftirfarandi sýkingum:

- Lungnabólgu (alvarleg sýking í lungum) sem smitast á sjúkrahúsi eða í svipuðu umhverfi. Þar með talin er lungnabólga sem smitast á meðan sjúklingur er í öndunarvél.
- Erfiðum sýkingum í svæðinu í kringum magann (sýkingum í kviðarholi).
- Erfiðum þvagfærasýkingum, þar með töldum sýkingum í nýrum og tilfellum þar sem sýkingin hefur borist í blóðrásina.

2. Áður en byrjað er að nota Doribax

Ekki má nota Doribax:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doripenemi.
- ef þú hefur ofnæmi fyrir öðrum sýklalyfjum t.d. penisillíni, cephalasporíni eða karbapenem (sem eru notuð til að meðhöndla ýmsar sýkingar) vegna þess að þú getur einnig verið með ofnæmi fyrir Doribax.

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér skaltu ekki nota lyfið. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en notkun Doribax hefst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Doribax er notað og ef þú ert með:

- nýrnnavandamál. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af Doribax.
- niðurgang. Það er mikilvægt að þú segir lækni um frá því ef þú ert með blóðugan niðurgang fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Doribax. Það er vegna þess að þú gætir verið með sjúkdóm sem nefnist ristilbólga (bólga í þörmum). **Þú skalt ekki taka nein lyf við niðurganginum án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.**
- sjúkdóma í miðtaugakerfi, svo sem heilaslag eða sögu um krampa. Greint hefur verið frá krömpum meðan á meðferð með Doribax og sýklalyfjum sem verka á svipaðan hátt og Doribax hefur staðið. Þó svo að sýklalyf, þar með talið Doribax, drepi ákveðnar bakteríur geta aðrar

bakteríur og sveppir náð að fjölga sér hraðar en venjulega. Þetta er kallað yfirvöxtur. Læknirinn mun fylgjast með yfirvexti og veita meðferð ef þörf krefur.

Doribax á ekki að nota til innöndunar vegna þess að það getur valdið bólgu í lungum (lungnabólgu).

Börn og unglingar

Doribax á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára) þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um öryggi við notkun Doribax hjá þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Doribax

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils sem og náttúrulyf. Láttu lækninn vita ef þú notar:

- **valpróínsýru eða natríumvalpróat** (notað til að meðhöndla flogaveiki, geðhvarfasýki, migreni eða geðklofa)
 - **probenecid** (notað til að meðhöndla þvagsýrugigt eða há gildi þvagsýru í blóði).
- Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að nota Doribax samhliða þessum lyfjum.

Meðganga og brjóstagjöf

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita áður en notkun með Doribax hefst ef:

- þú ert þunguð eða telur líklegt að þú sért þunguð. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að nota Doribax.
- þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti. Þetta lyf getur borist í litlu magni yfir í brjóstamjólk og það getur haft áhrif á barnið. Læknirinn mun þess vegna ákveða hvort þú eigir að nota Doribax á meðan þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Doribax hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Doribax

Hversu mikið Doribax er gefið

- Læknirinn mun ákveða hversu mikið og hve lengi Doribax er gefið.

Fullorðnir (þar með talið fólk eldra en 65 ára)

- Venjulegur skammtur er 500 mg á átta klst. fresti. Hver skammtur er gefinn á einni eða fjórum klst.
- Meðferðarlotan stendur yfirleitt í 5-14 daga.
- Vera má að læknirinn minnki skammtinn af Doribax í 250 mg, gefinn á einni eða fjórum klst. á tólf klst. fresti, ef þú ert með nýrnavandamál.

Hvernig Doribax er notað

- Doribax er undirbúið og gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi með hægri inndælingu í eina eða fjórar klukkustundir í bláæð (þetta kallast stundum „dreypi“).

Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Einkenni ofskömmtunar geta m.a. verið útbrot. Ef þú hefur áhyggjur af því að þér hafi verið gefið of mikið Doribax, skaltu samstundis hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef skammti af Doribax er sleppt

Ef þú hefur áhyggjur af því að gleymst hafi að gefa þér Doribax, skaltu samstundis hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Það er mikilvægt að þú fáið meðferð með Doribax eins lengi og læknirinn telur þörf á.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram skaltu samstundis hafa samband við lækinn þar sem þú getur þurft á bráðameðferð að halda:

- Skyndilegur þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu, útbrot, erfiðleikar við öndun eða við að kynja. Þetta geta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðafnæmi) og geta verið lífshættuleg.
- Alvarleg viðbrögð í húð með útbreiddum útbrotum með flagnandi húð og blöðrum í munni, augum og á kynfærum (drep í húðþekju eða Stevens-Johnson-heilkenni).
- Hafðu samstundis samband við lækni ef þú færð blóðugan niðurgang fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Doribax (*Clostridium difficile* ristilbólga).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

- Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Útbrot, kláði eða ofsakláði
- Niðurgangur
- Ógleði
- Æðabólga þar sem inndæling (eða „dreypi“) er gefin í bláæð (bláæðabólga)
- Sveppasýking í munni (þruska) eða leggöngum
- Aukning á sumum lifrarensímum í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Fækkun blóðflagna sem getur aukið hættu á myndun marbletta og blæðingu
- Fækkun hvítra blóðkorna sem getur aukið hættu á sýkingum
- Krampar

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Doribax

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu. Fyrstu tveir stafirnir tákna mánuðinn. Næstu fjórir stafir tákna árið. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Doribax inniheldur

- Virka innihaldsefnið er doripenem. Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafngildir 250 mg af doripenemi.

Lýsing á útliti Doribax og pakkningastærðir

Doribax er hvítt til örlítið gulleitt, beinhvítt, kristallað duft í hettuglasi. Doribax er fánlegt í pakkningu með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 filial
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

Κόσμος

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti.
Doribax er leyst upp og síðan þynnt frekar fyrir inndælingu.

Blöndun lausnar sem inniheldur 250 mg skammt til innrennslis með því að nota 250 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar út í 250 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.
2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 50 ml eða 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst. Til að gefa 250 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennsli.

Doribax lausn til innrennslis getur verið tær og litlaus eða tær og gulleit. Litabreytileiki innan þessara marka hefur ekki áhrif á verkun lyfsins.

Geymsla eftir upplausn

Eftir upplausn í sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar má geyma Doribax dreifuna í hettuglasinu í allt að 1 klst. við lægri hita en 30°C áður en hún er flutt yfir í innrennslispokann og þynnt.

Eftir þynningu í innrennslispokanum er geymslupól Doribax innrennslislausnar við stofuhita eða í kæli samkvæmt eftirfarandi töflu.

Tímamörk fyrir upplausn, þynningu og gjöf Doribax innrennslislausnar

Innrennslislausn	Lausn geymd við stofuhita	Lausn geymd í kæli (2°C-8°C)
natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar	12 klst.	72 klst.*
⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar	4 klst.	24 klst.*

* Eftir að lausnin hefur verið tekin úr kæli á gjöf innrennslis að vera lokið á þeim stöðugleikatíma sem gefinn er upp fyrir stofuhita, svo framfarlega sem heildartíminn í kæli, tíminn sem það tekur lausnina að ná stofuhita og innrennslistíminn fari ekki fram yfir þann tíma sem lausnin er stöðug í kæli.

⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar skal ekki nota til innrennslis sem varir lengur en 1 klst.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lausnir og tímabil sem tilgreind eru í ofangreindri töflu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutíminn við notkun og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C-8°C, nema ef blöndun/þynning hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Doribax 500 mg innrennslisstofn, lausn doripenem

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Doribax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Doribax
3. Hvernig nota á Doribax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Doribax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Doribax og við hverju það er notað

Doribax inniheldur virka efnið doripenem. Lyfið er sýklalyf sem drepur ýmsar tegundir af bakteríum sem valda sýkingum í ýmsum hlutum líkamans.

Doribax er notað til meðferðar fyrir fullorðna við eftirfarandi sýkingum:

- Lungnabólgu (alvarleg sýking í lungum) sem smitast á sjúkrahúsi eða í svipuðu umhverfi. Þar með talin er lungnabólga sem smitast á meðan sjúklingur er í öndunarvél.
- Erfiðum sýkingum í svæðinu í kringum magann (sýkingum í kviðarholi).
- Erfiðum þvagfærasýkingum, þar með töldum sýkingum í nýrum og tilfellum þar sem sýkingin hefur borist í blóðrásina.

2. Áður en byrjað er að nota Doribax

Ekki má nota Doribax:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doripenemi.
- ef þú hefur ofnæmi fyrir öðrum sýklalyfjum t.d. penisillíni, cephalasporíni eða karbapenem (sem eru notuð til að meðhöndla ýmsar sýkingar) vegna þess að þú getur einnig verið með ofnæmi fyrir Doribax.

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér skaltu ekki nota lyfið. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en notkun Doribax hefst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Doribax er notað og ef þú ert með:

- nýrnnavandamál. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af Doribax.
- niðurgang. Það er mikilvægt að þú segir lækni um frá því ef þú ert með blóðugan niðurgang fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Doribax. Það er vegna þess að þú gætir verið með sjúkdóm sem nefnist ristilbólga (bólga í þörmum). **Þú skalt ekki taka nein lyf við niðurganginum án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.**
- sjúkdóma í miðtaugakerfi, svo sem heilaslag eða sögu um krampa. Greint hefur verið frá krömpum meðan á meðferð með Doribax og sýklalyfjum sem verka á svipaðan hátt og Doribax hefur staðið. Þó svo að sýklalyf, þar með talið Doribax, drepi ákveðnar bakteríur geta aðrar

bakteríur og sveppir náð að fjölga sér hraðar en venjulega. Þetta er kallað yfirvöxtur. Læknirinn mun fylgjast með yfirvexti og veita meðferð ef þörf krefur.

Doribax á ekki að nota til innöndunar vegna þess að það getur valdið bólgu í lungum (lungnabólgu).

Börn og unglingar

Doribax á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára) þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um öryggi við notkun Doribax hjá þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Doribax

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils sem og náttúrulyf. Láttu lækninn vita ef þú notar:

- **valpróínsýru eða natríumvalpróat** (notað til að meðhöndla flogaveiki, geðhvarfasýki, migreni eða geðklofa)
 - **probenecid** (notað til að meðhöndla þvagsýrugigt eða há gildi þvagsýru í blóði).
- Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að nota Doribax samhliða þessum lyfjum.

Meðganga og brjóstagjöf

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita áður en notkun með Doribax hefst ef:

- þú ert þunguð eða telur líklegt að þú sért þunguð. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að nota Doribax.
- þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti. Þetta lyf getur borist í litlu magni yfir í brjóstamjólk og það getur haft áhrif á barnið. Læknirinn mun þess vegna ákveða hvort þú eigir að nota Doribax á meðan þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Doribax hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Doribax

Hversu mikið Doribax er gefið

- Læknirinn mun ákveða hversu mikið og hve lengi Doribax er gefið.

Fullorðnir (þar með talið fólk eldra en 65 ára)

- Venjulegur skammtur er 500 mg á átta klst. fresti. Hver skammtur er gefinn á einni eða fjórum klst.
- Meðferðarlotan stendur yfirleitt í 5-14 daga.
- Vera má að læknirinn minnki skammtinn af Doribax í 250 mg, gefinn á einni eða fjórum klst. á tólf klst. fresti, ef þú ert með nýrnavandamál.

Hvernig Doribax er notað

- Doribax er undirbúið og gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi með hægri inndælingu í eina eða fjórar klukkustundir í bláæð (þetta kallast stundum „dreypi“).

Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Einkenni ofskömmtunar geta m.a. verið útbrot. Ef þú hefur áhyggjur af því að þér hafi verið gefið of mikið Doribax, skaltu samstundis hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef skammti af Doribax er sleppt

Ef þú hefur áhyggjur af því að gleymst hafi að gefa þér Doribax, skaltu samstundis hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Það er mikilvægt að þú fáið meðferð með Doribax eins lengi og læknirinn telur þörf á.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram skaltu samstundis hafa samband við lækinn þar sem þú getur þurft á bráðameðferð að halda:

- Skyndilegur þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu, útbrot, erfiðleikar við öndun eða við að kynja. Þetta geta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðafnæmi) og geta verið lífshættuleg.
- Alvarleg viðbrögð í húð með útbreiddum útbrotum með flagnandi húð og blöðrum í munni, augum og á kynfærum (drep í húðþekju eða Stevens-Johnson-heilkenni).
- Hafðu samstundis samband við lækni ef þú færð blóðugan niðurgang fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Doribax (*Clostridium difficile* ristilbólga).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

- Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Útbrot, kláði eða ofsakláði
- Niðurgangur
- Ógleði
- Æðabólga þar sem inndæling (eða „dreypi“) er gefin í bláæð (bláæðabólga)
- Sveppasýking í munni (þruska) eða leggöngum
- Aukning á sumum lifrarensímum í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Fækkun blóðflagna sem getur aukið hættu á myndun marbletta og blæðingu
- Fækkun hvítra blóðkorna sem getur aukið hættu á sýkingum
- Krampar

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Doribax

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu. Fyrstu tveir stafirnir tákna mánuðinn. Næstu fjórir stafir tákna árið. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Doribax inniheldur

- Virka innihaldsefnið er doripenem. Hvert hettuglas inniheldur doripenem mónóhýdrat sem jafngildir 500 mg af doripenemi.

Lýsing á útliti Doribax og pakkningastærðir

Doribax er hvítt til örlítið gulleitt, beinhvítt, kristallað duft í hettuglasi. Doribax er fáanlegt í pakkningu með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 filial
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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti.
Doribax er leyst upp og síðan þynnt frekar fyrir inndælingu.

Blöndun lausnar sem inniheldur 500 mg skammt til innrennslis með því að nota 500 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar út í 500 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.
2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst. Til að gefa 500 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennsli.

Blöndun lausnar sem inniheldur 250 mg skammt til innrennslis með því að nota 500 mg hettuglasið

1. Bætið 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn til inndælingar út í 500 mg hettuglasið og hristið þar til dreifa hefur myndast.

2. Skoðið dreifuna vel með tilliti til aðskotaagna. Athugið: Dreifan er ekki tilbúin til beins innrennslis.
3. Dragið dreifuna upp úr glasinu með sprautu og nál og bætið henni út í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar og blandið þar til allt er uppleyst.
4. Takið 55 ml af þessari lausn úr innrennslispokanum og fargið. Til að gefa 250 mg skammt af doripenemi á að gefa alla lausnina með innrennslis.

Doribax lausn til innrennslis getur verið tær og litlaus eða tær og gulleit. Litabreytileiki innan þessara marka hefur ekki áhrif á verkun lyfsins.

Geymsla eftir upplausn

Eftir upplausn í sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar má geyma Doribax dreifuna í hettuglasinu í allt að 1 klst. við lægri hita en 30°C áður en hún er flutt yfir í innrennslispokann og þynnt.

Eftir þynningu í innrennslispokanum er geymsluþol Doribax innrennslislausnar við stofuhita eða í kæli samkvæmt eftirfarandi töflu.

Tímamörk fyrir upplausn, þynningu og gjöf Doribax innrennslislausnar

Innrennslislausn	Lausn geymd við stofuhita	Lausn geymd í kæli (2°C-8°C)
natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar	12 klst.	72 klst.*
⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar	4 klst.	24 klst.*

* Eftir að lausnin hefur verið tekin úr kæli á gjöf innrennslis að vera lokið á þeim stöðugleikatíma sem gefinn er upp fyrir stofuhita, svo framarlega sem heildartíminn í kæli, tíminn sem það tekur lausnina að ná stofuhita og innrennslitíminn fari ekki fram yfir þann tíma sem lausnin er stöðug í kæli.

⁺ glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til inndælingar skal ekki nota til innrennslis sem varir lengur en 1 klst.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lausnir og tímabil sem tilgreind eru í ofangreindri töflu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutíminn við notkun og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C-8°C, nema ef blöndun/þynning hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.