

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Doribax 250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 250 mg doripenem

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjon)

Hvitt til svakt gulaktig, off-white, krystallinsk pulver

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Doribax er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Nosokomial pneumoni (inkludert respiratorassosiert pneumoni)
- Kompliserte intraabdominale infeksjoner
- Kompliserte urinveisinfeksjoner

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Følgende tabell viser anbefalt dosering og administrasjon etter infeksjonstype:

| Infeksjon                                                  | Dosering          | Hyppighet    | Infusjonstid      |
|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Nosokomial pneumoni inkludert respiratorassosiert pneumoni | 500 mg eller 1 g* | hver 8. time | 1 eller 4 timer** |
| Komplisert intraabdominal infeksjon                        | 500 mg            | hver 8. time | 1 time            |
| Komplisert UVI, inkludert pyelonefritt                     | 500 mg            | hver 8. time | 1 time            |

\* 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon kan vurderes hos pasienter med økt nyreclearance (spesielt de med kreatininclearance (CrCl)  $\geq 150$  ml/min) og/eller ved infeksjoner med ikke-fermenterende gramnegative patogener (som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Dette doseregimet er basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske data (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

\*\* Infusjoner på 4 timer kan være mer egnet ved infeksjoner med mindre følsomme patogener (se pkt. 5.1). Dette er hovedsakelig basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske betraktninger. Et slikt doseregime bør også vurderes ved spesielt alvorlige infeksjoner.

#### Behandlingsvarighet

Normal behandlingsvarighet av doripenembehandling varierer fra 5 til 14 dager og bør bestemmes ut fra alvorlighetsgrad, infeksjonssted, infeksiøst patogen og pasientens kliniske respons. Normal behandlingsvarighet for pasienter med nosokomial pneumoni, inkludert respiratorassosiert pneumoni, er 10 til 14 dager og ofte i øvre del av intervallet for pasienter med infeksjoner med ikke-fermenterende gramnegative patogener (som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (se pkt. 5.1).

I kliniske studier ble doripenem gitt i inntil 14 dager, og sikkerheten ved lengre behandlingsvarighet er ikke etablert. Etter oppstartsbehandling med intravenøs doripenem er et skifte til egnet oral behandling for å fullføre behandlingskuren mulig, etter at klinisk bedring er etablert.

*Eldre pasienter ( $\geq 65$  år)*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter, med unntak av tilfeller med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor og pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance >50 til ≤80 ml/min).

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥30 til ≤50 ml/min) skal doseringen av doripenem være 250 mg hver 8. time (se pkt. 6.6). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) skal doseringen av doripenem være 250 mg hver 12. time (se pkt. 6.6). Hos pasienter som får foreskrevet 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon skal dosen justeres tilsvarende (moderat nedsatt nyrefunksjon: 500 mg hver 8. time, alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 500 mg hver 12. time).

Doribax skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av begrensede kliniske data og en forventet økt eksponering for doripenem og dets metabolitt (doripenem-M-1) (se pkt. 5.2).

#### *Dosering hos dialysepasienter*

Doserings- og administrasjonsanbefalinger for Doribax hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre er vist i følgende tabell:

| CRRT-prosedyre | Glomerulær filtrasjonshastighet | Dose   | Frekvens      | Infusjonstid <sup>a,b</sup> | Måloppnåelse (MIC) |
|----------------|---------------------------------|--------|---------------|-----------------------------|--------------------|
| CVVH           | ≤ 30 ml/min                     | 250 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |
| CVVHDF         | < 5 ml/min                      | 250 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |
| CVVHDF         | 5-30 ml/min                     | 500 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |

CRRT: kontinuerlig behandling med kunstig nyre, CVVH: kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon, CVVHDF: kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon, MIC: minste hemmende konsentrasjon

<sup>a</sup> Hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens som får CRRT kreves en infusjonstid på 4 timer, av hensyn til mulig økning i ikke-renal clearance av karbapenemer hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens.

<sup>b</sup> Pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon som får CRRT kan behandles med en 1 eller 4 timers infusjonstid. Basert hovedsakelig på PK/PD-vurderinger, kan 4 timers infusjonstid være mer egnet for å maksimere prosentandelen av doseringsintervallet hvor plasmakonsentrasjonen av doripenem er over minste hemmende konsentrasjon (%T > MIC) (se pkt. 5.1).

Doseringsanbefalinger for patogener med MIC > 1 mg/l er ikke fastslått ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre på grunn av fare for akkumulering av doripenem og doripenem-M-1-metabolitten (se pkt. 4.4 og 5.2). Tett sikkerhetsovervåking anbefales hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre, på grunn av begrensede kliniske data og en forventet økt eksponering for doripenem-M-1-metabolitten (se pkt. 4.4).

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon for å kunne gi dosejusteringsanbefalinger for pasienter som får andre dialysetyper (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Doribax hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Doribax skal rekonstitueres og ytterligere fortynnes (se pkt. 6.6) før administrering via intravenøs infusjon over en periode på 1 eller 4 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet

Overfølsomhet overfor ethvert annet antibakterielt middel av karbapenemtypen  
Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor ethvert annet antibakterielt middel av betalaktamtypen (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Ved valg av doripenem til behandling av den enkelte pasient bør det tas hensyn til om det er riktig å bruke et karbapenemantibiotikum, basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, prevalens av resistens overfor andre aktuelle antibiotika og risiko for å selekttere for karbapenemresistente bakterier.

Det bør utvises forsiktighet ved valg av antibiotikum og dose ved behandling av pasienter med sent innsettende respiratorassosiert pneumoni (> 5 dagers sykehusinnleggelse) og ved andre tilfeller av nosokomial pneumoni hvor patogener med redusert følsomhet er mistenkt eller bekreftet, som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (se pkt. 4.2 and 5.1).

Samtidig bruk av et aminoglykosid kan være indisert når infeksjoner med *Pseudomonas aeruginosa* er mistenkt eller bekreftet ved de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.1).

##### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) har forekommet hos pasienter som har fått betalaktamantibiotika. Før behandlingsoppstart med Doribax bør det gjøres en grundig undersøkelse av tidligere historie for overfølsomhetsreaksjoner overfor andre virkestoffer i denne klassen, eller overfor betalaktamantibiotika. Doribax skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en slik historie. Dersom en overfølsomhetsreaksjon overfor doripenem skulle forekomme, må behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendige tiltak iverksettes. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) krever akuttbehandling.

##### Anfall

Anfall er rapportert ved behandling med karbapenemer, inkludert doripenem (se pkt. 4.8). I kliniske studier med doripenem forekom anfall hyppigst hos de med underliggende sentralnervøse (CNS)-lidelser (f.eks. slag eller anamnese med anfall), nedsatt nyrefunksjon og ved doser over 500 mg.

##### Pseudomembranøs kolitt

Pseudomembranøs kolitt som skyldes *Clostridium difficile* er rapportert for Doribax og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som har diaré under eller rett etter administreringen av Doribax (se pkt. 4.8).

##### Overvekst av ikke-følsomme bakterier

Administrering av doripenem, som andre antibiotika, er satt i sammenheng med fremkomst og utvelgelse av stammer med nedsatt følsomhet. Pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen. Hvis superinfeksjon oppstår, må nødvendige tiltak iverksettes. Vedvarende bruk av Doribax bør unngås.

##### Legemiddelinteraksjon med valproinsyre

Samtidig bruk av doripenem og valproinsyre/natriumvalproat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

##### Pneumonitt ved inhalasjonsbruk

Ved forsøksvis bruk av Doribax via inhalasjon forekom pneumonitt. Doripenem skal derfor ikke administreres denne veien.

##### Kontinuerlig behandling med kunstig nyre

Eksposering for metabolitten doripenem-M-1 hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre kan være økt til nivåer som det foreløpig ikke foreligger *in vivo* sikkerhetsdata for. Metabolitten mangler farmakologisk målaktivitet, men andre mulige farmakologiske effekter er ukjente. Tett sikkerhetsovervåking anbefales derfor (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Beskrivelse av pasientpopulasjonen behandlet i kliniske studier

I to kliniske studier med pasienter med nosokomial pneumoni (N=979), hadde 60 % av de klinisk evaluerbare Doribax-behandlede pasientene respiratorassosiert pneumoni (VAP). Av disse hadde 50 % sent innsettende VAP (definert som å inntreffe etter fem dager med mekanisk ventilasjon), 54 % hadde en APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II-skår >15, og 32 % fikk tilleggsbehandling med aminoglykosider (76 % i mer enn 3 dager).

I to kliniske studier med pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner (N=962) var blindtarmen (62 %) det vanligste anatomiske området for infeksjon hos mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede pasienter. Av disse hadde 51 % generell peritonitt ved utgangspunktet. Andre infeksjonskilder var kolonperforasjon (20 %), komplisert kolecystitt (5 %) og infeksjoner andre steder (14 %). Ved utgangspunktet hadde elleve prosent en APACHE II-skår på >10, 9,5 % hadde postoperative infeksjoner, 27 % hadde enkle eller multiple intraabdominale abscesser og 4 % hadde samtidig bakteriemi.

I to kliniske studier med pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner (N=1179), hadde 52 % av de mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede pasientene kompliserte nedre urinveisinfeksjoner og 48 % hadde pyelonefritt, hvorav 16 % var kompliserte. Ved utgangspunktet hadde totalt 54 % av pasientene en vedvarende komplikasjon, 9 % hadde samtidig bakteriemi og 23 % var infisert med et levofloksacinresistent uropatogen.

Begrenset erfaring med pasienter som er alvorlig immunkompromitterte, får immunsuppressiv behandling og pasienter med alvorlig neutropeni, da denne populasjonen var ekskludert fra fase III studiene.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Doripenem gjennomgår lite eller ingen cytokrom P450 (CYP450)-mediert metabolisme. På bakgrunn av *in vitro* studier er det ikke forventet at doripenem skal inhibere eller indusere aktiviteten av CYP450. Ingen CYP450-relaterte legemiddelinteraksjoner er derfor forventet (se pkt. 5.2).

Det er vist at samtidig administrering av doripenem og valproinsyre signifikant reduserer serumvalproinsyrenivået til under det terapeutiske området. Det reduserte valproinsyrenivået kan føre til redusert anfallskontroll. I en interaksjonsstudie ble serumkonsentrasjonen av valproinsyre redusert markant (AUC ble redusert med 63 %) etter samtidig administrering av doripenem og valproinsyre. Interaksjonen startet raskt. Siden pasientene bare fikk fire doser av doripenem, kan man ikke utelukke muligheten for en ytterligere reduksjon av valproinsyrenivået ved lengre samtidig administrering. Redusert valproinsyrenivå har også blitt rapportert ved samtidig administrering med andre legemidler av karbapenemtypen og har gitt en 60-100 % reduksjon i valproinsyrenivå etter omkring 2 dager. Derfor bør alternativ antibakteriell behandling eller tillegg av krampestillende midler vurderes.

Probenecid konkurrerer med doripenem om nyre tubulær sekresjon, og reduserer nyreclearance av doripenem. I en interaksjonsstudie økte gjennomsnittlig AUC for doripenem med 75 % etter samtidig administrering av probenecid. Samtidig administrering av probenecid og Doribax er derfor ikke anbefalt. Interaksjon med andre legemidler som elimineres via nyre tubulær sekresjon kan ikke utelukkes.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde kliniske data på bruk av doripenem hos gravide kvinner.. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Doribax skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om doripenem blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En studie hos rotter har vist utskillelse av doripenem og dets metabolitter i melk. Hvorvidt ammingen skal fortsettes eller avsluttes, eller om behandlingen med Doribax skal fortsettes eller avsluttes, må avgjøres samtidig som det tas hensyn til nytten barnet har av ammingen og nytten kvinnen har av Doribax-behandlingen.

#### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende mulige effekter av doripenembehandling på fertilitet hos menn eller kvinner. Intravenøs injeksjon av doripenem hadde ingen bivirkninger på generell fertilitet hos hann- og hunnrotter eller på postnatal utvikling og reproduksjonsevne hos avkom ved doser så høye som 1 g/kg/døgn (basert på AUC, minst tilsvarende den humane eksponeringen ved dosen 500 mg gitt hver 8. time).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser av Doribax vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på rapporterte bivirkninger er det ikke antatt at Doribax vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammenheng av sikkerhetsprofilen

Hos 3142 voksne pasienter (hvorav 1817 fikk Doribax) som ble evaluert for sikkerhet i kliniske studier fase II og fase III, forekom bivirkninger forårsaket av Doribax 500 mg hver 8. time med en frekvens på 32 %. Doribax-behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos totalt 0,1 % av pasientene. Bivirkninger som medførte avbrudd i Doribax-behandlingen var kvalme (0,1 %), diaré (0,1 %), pruritus (0,1 %), vulvomykotisk infeksjon (0,1 %), forhøyede leverenzymmer (0,2 %) og utslett (0,2 %). De vanligste bivirkningene var hodepine (10 %), diaré (9 %) og kvalme (8 %).

Sikkerhetsprofilen hos ca. 500 pasienter som fikk Doribax 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon i kliniske studier i fase I, II og III, samsvarte med sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk 500 mg hver 8. time.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger identifisert under kliniske studier og etter markedsføring av Doribax er nedenfor presentert etter frekvensgruppering. Frekvensgrupperingene er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Bivirkninger som er identifisert i kliniske studier med Doribax og etter markedsføring |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                                                    | Vanlige: oral kandidose, vulvomykotisk infeksjon                                               |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                                 | Mindre vanlige: trombocytopeni, neutropeni                                                     |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                                          | Mindre vanlige: overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.4)<br>Ikke kjent: anafylaksi (se pkt. 4.4) |
| Nevrologiske sykdommer                                                                 | Svært vanlige: hodepine<br>Mindre vanlige: anfall (se pkt. 4.4)                                |
| Karsykdommer                                                                           | Vanlige: flebitt                                                                               |
| Gastrointestinale sykdommer                                                            | Vanlige: kvalme, diaré<br>Mindre vanlige: <i>C. difficile</i> kolitt (se pkt. 4.4)             |
| Sykdommer i lever og galleveier                                                        | Vanlige: forhøyede leverenzymmer                                                               |
| Hud- og underhudssykdommer                                                             | Vanlige: pruritus, utslett<br>Ikke kjent: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom |

## 4.9 Overdosering

I en fase I-studie av friske forsøkspersoner som mottok doripenem 2 g infusert over 1 time hver 8. time i 10 til 14 dager, var forekomsten av utslett svært vanlig (hos 5 av 8 forsøkspersoner). Utslettet forsvant igjen innen 10 dager etter at doripenem-administreringen opphørte.

Ved overdosering skal Doribax-behandlingen avbrytes og generell støttebehandling gis inntil nyre eliminasjon finner sted. Doribax kan fjernes ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre eller hemodialyse (se pkt. 5.2). Informasjon om bruk av disse behandlingene til å behandle overdosering er imidlertid ikke tilgjengelig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer.  
ATC-kode: J01DH04.

#### Virkningsmekanisme

Doripenem er et syntetisk karbapenemantibiotikum.

Doripenem utøver sin baktericide aktivitet ved å hemme bakteriell celleveggsyntese. Doripenem inaktiverer multiple essensielle penicillinbindende proteiner (PBP), som resulterer i hemming av celleveggsyntesen og påfølgende celledød.

Doripenem viste *in vitro* liten evne i å antagonisere, eller sely bli antagonisert, av andre antibiotika. For *Pseudomonas aeruginosa* er det sett additiv aktivitet eller svak synergi med amikacin og levofloksacin, og for grampositive bakterier med daptomycin, linezolid, levofloksacin og vankomycin.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som for andre antibakterielle midler av betalaktamtypen, er den tiden hvor plasmakonsentrasjonen av doripenem overstiger den laveste hemmende konsentrasjonen (%T>MIC) for den infiserende organismen vist å korrelere best med effekten i prekliniske farmakokinetikk/farmakodynamikkstudier (PK/PD-studier). For alle grader av nyrefunksjon indikerte Monte Carlosimuleringer med bruk av patogene følsomhetsresultater fra avsluttede fase III studier og populasjons PK-data at målet på 35 % for %T>MIC ble nådd for flere enn 90 % av pasientene med nosokomial pneumoni, komplisert urinveisinfeksjon og kompliserte intraabdominale infeksjoner.

Utvidelse av infusjonstiden for doripenem til 4 timer maksimerer %T>MIC for en gitt dose, og er grunnlaget for muligheten til å administrere 4-timers infusjoner til pasienter med nosokomial pneumoni, inkludert respiratorassosiert pneumoni. For alvorlig syke pasienter eller for de med nedsatt immunrespons hvor MIC av doripenem overfor det kjente eller mistenkte patogenet(ene) har vist seg, eller er forventet, å være >0,5 mg/ml (se pkt 4.2), kan en infusjon av 4 timers varighet være mer egnet for å oppnå et mål om 50 % T>MIC hos minst 95 % av pasientene. Hos pasienter med normal nyrefunksjon støttet Monte Carlosimuleringer bruken av 4-timers infusjoner av 500 mg hver 8. time for målpatogen med doripenem MIC ≤4 mg/l.

#### Resistensmekanismer

Bakterielle resistensmekanismer som påvirker doripenem inkluderer karbapenemhydrolyserende enzymer som inaktiverer virkestoff, mutante eller ervervede PBP, redusert yttermembranpermeabilitet og aktiv effluks. Doripenem er stabil overfor hydrolyse forårsaket av de fleste betalaktamaser, inkludert penicillinaser og cefalosporinaser produsert av grampositive og gramnegative bakterier, med unntak av relativt sjeldne karbapenemhydrolyserende betalaktamaser. Arter som er resistente overfor andre karbapenemer uttrykker generelt også kryssresistens overfor doripenem. Meticillinresistente stafylokokker skal alltid betraktes som resistente overfor doripenem. Som for andre antibakterielle midler, inkludert karbapenemer, har doripenem vist seg å selekttere for resistente bakteriestammer.

### Følsomhetsgrenser

Minste hemmende konsentrasjonsverdier (MIC) som er fastsatt av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er som følger:

|                                                          |                                                 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ikke artsrelatert                                        | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| Stafylokokker                                            | Konkludert fra meticillin- ”breakpoint”         |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                  | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Streptococcus</i> spp. andre enn <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 $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| Enterokokker                                             | Uhensiktsmessig mål                             |
| <i>Haemophilus</i> spp.                                  | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>N. gonorrhoeae</i>                                    | IE (utilstrekkelig bevis)                       |
| Anaerobe                                                 | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$ |

### Følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når den lokale prevalensen av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved bruken av preparatet, i det minste ved noen typer infeksjoner, skal man om nødvendig søke råd hos ekspert.

Lokale infeksjonsforekomster på grunn av karbapenemresistente organismer er rapportert i EU. Informasjonen nedenfor gir bare en tilnærmet veiledning på sannsynligheten for hvorvidt organismen vil være følsom overfor doripenem eller ikke.

### ***Vanligvis følsomme arter:***

#### Grampositive aerobe

*Enterococcus faecalis*\*<sup>s</sup>  
*Staphylococcus aureus* (kun meticillinfølsomme stammer)\*<sup>^</sup>  
*Staphylococcus* spp. (kun meticillinfølsomme stammer)\*<sup>^</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus* spp.

#### Gramnegative aerobe

*Citrobacter diversus*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Haemophilus influenzae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia stuartii*  
*Salmonella* spp.  
*Serratia marcescens*  
*Shigella* spp.

#### Anaerobes

*Bacteroides fragilis*\*  
*Bacteroides caccae*\*  
*Bacteroides ovatus*

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

**Arter hvor ervervet resistens kan være et problem:**

*Acinetobacter baumannii*\*  
*Acinetobacter* spp.  
*Burkholderia cepacia*<sup>S+</sup>  
*Pseudomonas aeruginosa*\*

**Organismer resistente i seg selv:**

Grampositive aerobe

*Enterococcus faecium*

Gramnegative aerobe

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

\* arter det er vist aktivitet mot i kliniske studier

S arter som er følsomme i naturlige mellomstadier

+ arter med >50 % ervervet resistens i en eller flere medlemsstater

^ alle meticillinresistente stafylokokker skal betraktes som resistente overfor doripenem

**Data fra kliniske studier**

*Respiratorassosiert pneumoni*

En studie med 233 pasienter med sent innsettende VAP kunne ikke påvise at en 7 dagers forsøkskur med doripenem (1 gram hver 8. time som en 4 timers infusjon) ikke var dårligere enn en 10 dagers kur med imipenem/cilastatin (1 gram hver 8. time som en 1 times infusjon). Pasientene kunne også få spesifiserte tilleggsbehandlinger. Studien ble stoppet tidlig på bakgrunn av anbefaling fra en uavhengig datakontrollkomité. Klinisk kureringsgrad ved siste besøk i behandlingsperioden på dag 10 var numerisk lavere hos forsøkspersonene i doripenemgruppen tilhørende analysesettene primær mikrobiologisk "intent-to-treat" (MITT) (45,6 % mot 56,8 %, 95 % KI: -26,3 %, 3,8 %) og koprimær mikrobiologisk evaluerbar (ME) (49,1 % [28/57] mot 66,1 % [39/59]), 95 % KI -34,7 %, 0,8 %). Totalmortalitet uavhengig av årsak var etter 28 dager numerisk høyere hos doripenembehandlede forsøkspersoner i MITT-analysesettet (21,5 % mot 14,8 %, 95 % KI: -5,0 %, 18,5 %). Forskjellen i klinisk kureringsgrad mellom doripenem og imipenem/cilastatin var større hos pasienter med APACHE-skår > 15 (16/45 [36 %] mot 23/46 [50 %]) og hos pasienter infisert med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] mot 6/10 [60 %]).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  for doripenem etter administrering av 500 mg i løpet av 1 time hos friske frivillige i ulike studier er henholdsvis tilnærmet 23 µg/ml og 36 µg.time/ml. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  for doripenem etter administrering av 500 mg og 1 g i løpet av 4 timer hos friske frivillige i ulike studier er henholdsvis tilnærmet 8 µg/ml og 17 µg/ml, og 34 µg.time/ml og 68 µg.time/ml. Hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon er det ingen akkumulering av doripenem etter administrering av multiple intravenøse infusjoner på enten 500 mg eller 1 g hver 8. time i 7 til 10 dager.

Doripenems enkeltdose farmakokinetikk etter 4 timers infusjon er sammenfallende hos voksne med og uten cystisk fibrose. Det er ikke utført relevante og kontrollerte studier for å fastslå sikkerhet og effekt av doripenem hos pasienter med cystisk fibrose.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbinding av doripenem var tilnærmet 8,1 %, og er uavhengig av plasmakonsentrasjonen. Ved "steady state" er tilsynelatende distribusjonsvolum tilnærmet 16,8 l, tilsvarende humant ekstracellulært væskevolum. Doripenem trenger godt inn i flere kroppsvæsker og vev, som livmorvev, retroperitonealvæske, prostatavev, galleblærevev og urin.

### Biotransformasjon

Doripenem metaboliseres primært via dehydropeptidase-I til en mikrobiologisk inaktiv ring-åpnet metabolitt. Doripenem er gjenstand for lite eller ingen cytokrom P450 (CYP450) medierte metabolisme. *In vitro* studier har vist at doripenem verken inhiberer eller induserer aktiviteten til CYP isoformer 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

### Eliminasjon

Doripenem elimineres primært uforandret gjennom nyrene. Hos friske unge voksne er gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for doripenem i plasma tilnærmet 1 time, og plasmaclearance er tilnærmet 15,9 l/time. Gjennomsnittlig nyreclearance er 10,3 l/time. Størrelsen på denne verdien sammen med signifikant reduksjon i eliminasjonen av doripenem sett ved samtidig administrering av probenecid, tyder på at doripenem gjennomgår glomerulær filtrasjon, tubulær sekresjon og reabsorpsjon. Hos friske unge voksne som fikk en enkelt dose på 500 mg Doribax ble 71 % og 15 % av dosen gjenfunnet i urin som henholdsvis uendret aktivt virkestoff og ring-åpnet metabolitt. Etter administrering av en enkelt dose på 500 mg radiomerket doripenem til friske unge voksne ble mindre enn 1 % av den totale radioaktiviteten gjenfunnet i fæces. Doripenem har lineær farmakokinetikk i doseringsområdet 500 mg til 2 g ved intravenøs infusjon i løpet av 1 time og 500 mg til 1 g ved intravenøs infusjon i løpet av 4 timer.

### Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt dose av 500 mg Doribax til pasienter med svakt nedsatt (kreatininclearance 51-79 ml/min), moderat nedsatt (kreatininclearance 31-50 ml/min) og alvorlig nedsatt (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) nyrefunksjon, økte AUC for doripenem henholdsvis 1,6 ganger, 2,8 ganger og 5,1 ganger, sammenlignet med alderstilpassede friske frivillige med normal (kreatininclearance  $> 80$  ml/min) nyrefunksjon. AUC for den mikrobiologiske inaktive ring-åpnede metabolitten (doripenem-M-1) forventes å være betydelig økt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske. Dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Justering av Doribaxdosen er nødvendig hos pasienter som får kontinuerlig behandling med kunstig nyre (se pkt. 4.2). I en studie hvor 12 forsøkspersoner med terminal nyresykdom fikk en 500 mg enkeltdose av doripenem som 1 times i.v. infusjon, var den systemiske eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1 høyere enn hos friske forsøkspersoner. Mengden av doripenem og doripenem-M-1 som ble fjernet var henholdsvis ca. 28 % og 10 % av dosen ved 12 timers CVVH, og henholdsvis ca. 21 % og 8 % av dosen ved 12 timers CVVHDF. Doseringsanbefalinger for pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre ble utviklet for å oppnå tilsvarende systemisk eksponering for doripenem som hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon som får doripenem 500 mg som 1 times infusjon, for å opprettholde en doripenemkonsentrasjon over minste hemmende konsentrasjon på 1 mg/l i minst 35 % av doseringsintervallet, og holde eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1-metabolitten lavere enn observert ved 1 times infusjon av 1 g doripenem hver 8. time hos friske forsøkspersoner. Disse doseringsanbefalingene er basert på modellering av data fra forsøkspersoner med terminal nyresykdom som fikk kontinuerlig behandling med kunstig nyre, hvor det ble tatt hensyn til mulig økning i ikke-renal clearance av karbapenemer hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens sammenlignet med pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon. Doripenem-M-1 hadde langsom eliminering hos pasientgruppen, og halveringstid (og AUC) er ikke tilfredsstillende fastslått. Det kan derfor ikke utelukkes at eksponering hos pasienter som får kontinuerlig behandling med kunstig nyre vil være høyere enn anslått og dermed høyere enn metabolitteksponeringen observert ved 1 times infusjon av

1 g doripenem hver 8. time hos friske forsøkspersoner. *In vivo*-følgene av økt eksponering for metabolitten er ukjente da data vedrørende farmakologisk aktivitet, unntatt antimikrobiologisk aktivitet, mangler (se pkt. 4.4). Hvis doripenemdosen økes over anbefalt dose ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre, øker systemisk eksponering for doripenem-M-1-metabolitten ytterligere. De kliniske følgene av en slik eksponeringsøkning er ukjente.

Den systemiske eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1 er betraktelig økt hos pasienter med terminal nyresykdom som får hemodialyse sammenlignet med friske frivillige. I en studie hvor seks pasienter med terminal nyresykdom fikk en enkelt dose doripenem 500 mg ved i.v. infusjon var mengden doripenem og doripenem-M-1 som ble fjernet under den 4 timers lange hemodialysen henholdsvis ca. 46 % og 6 % av dosen. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å gi anbefalinger for dosejustering hos pasienter ved intermitterende hemodialyse eller andre dialysemetoder enn kontinuerlig behandling med kunstig nyre (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for doripenem hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke bestemt. Siden doripenem ikke synes å gjennomgå hepatisk metabolisme er det ikke ventet at farmakokinetikken for doripenem vil bli påvirket av nedsatt leverfunksjon.

#### Eldre

Innvirkning av alderen på farmakokinetikken for doripenem ble evaluert hos friske frivillige eldre menn og kvinner (66-84 år). AUC for doripenem økte med 49 % hos eldre voksne sammenlignet med unge voksne. Disse endringene ble hovedsakelig tilskrevet aldersrelaterte endringer i nyrefunksjonen. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter, med unntak av ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Kjønn

Effekten av kjønn på farmakokinetikken for doripenem ble evaluert hos friske frivillige menn og kvinner. AUC for doripenem var 13 % høyere hos kvinner sammenlignet med menn. Ingen dosejustering basert på kjønn er anbefalt.

#### Rase

Effekten av rase på farmakokinetikken for doripenem ble undersøkt i en populasjons farmakokinetikkanalyse. Ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig doripenemclearance ble observert på tvers av ulike raser. Ingen dosejustering på grunn av rase er derfor anbefalt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet. Langtidseksponering hos dyr ble imidlertid ikke sikret i disse studiene på grunn av designet av toksisitetsstudiene med gjentatt dosering, og ulikhetene i farmakokinetikk mellom dyr og mennesker.

Ingen reproduksjonstoksitet ble observert i studier på rotter og kaniner. Disse studiene er imidlertid av begrenset relevans fordi studiene ble utført med enkle daglige doser, som resulterte i mindre enn en tidels varighet av daglig doripenemeksponering hos dyr.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.3.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

Oppbevaring av rekonstituert oppløsning: Etter rekonstituering med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, kan Doribax-suspensjonen oppbevares i hetteglasset i opptil 1 time ved høyst 30°C før overføring til, og fortynning i, infusjonsposen.

Etter fortynning i infusjonsposen skal Doribax-infusjonen, oppbevart ved romtemperatur eller under avkjøling, fullføres i henhold til tidene i denne tabellen:

Tid før rekonstituering, fortynning og infusjon av Doribax infusjonsoppløsninger må være avsluttet

| Infusjonsvæske                                                    | Væske oppbevart ved romtemperatur | Væske oppbevart i kjøleskap (2°C-8°C) |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning         | 12 timer                          | 72 timer*                             |
| <sup>+</sup> dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning | 4 timer                           | 24 timer*                             |

\* Straks etter uttak fra kjøleskap skal infusjonen avsluttes innen stabilitetstiden ved romtemperatur, under forutsetning av at total tid nedkjølt, tid for å nå romtemperatur og infusjonstid ikke overstiger stabilitetstiden nedkjølt.

<sup>+</sup> dektrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes ved infusjoner som varer lengre enn 1 time.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist for tidene og oppløsningene som er angitt i tabellen over.

Mikrobiologisk sett bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden ved bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk, brukerens ansvar. Normalt vil dette ikke være mer enn 24 timer ved 2°C-8°C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet og infusjonsvæsker, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart 20 ml type I hetteglass.

Legemidlet leveres i kartonger på 10 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Doribax rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon.

Tilberedning av en dose på 250 mg infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av 250 mg hetteglass

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 250 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.

3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 50 ml eller 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig. Infuser hele oppløsningen for å administrere en dose på 250 mg doripenem.

Doribax infusjonsvæske, oppløsning varierer fra en klar, fargeløs oppløsning til en klar og svakt gul oppløsning. Variasjoner i farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av preparatet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/08/467/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Doribax 500 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 500 mg doripenem

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjon)

Hvitt til svakt gulaktig, off-white, krystallinsk pulver

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Doribax er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Nosokomial pneumoni (inkludert respiratorassosiert pneumoni)
- Kompliserte intraabdominale infeksjoner
- Kompliserte urinveisinfeksjoner

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Følgende tabell viser anbefalt dosering og administrasjon etter infeksjonstype:

| Infeksjon                                                  | Dosering          | Hyppighet    | Infusjonstid      |
|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Nosokomial pneumoni inkludert respiratorassosiert pneumoni | 500 mg eller 1 g* | hver 8. time | 1 eller 4 timer** |
| Komplisert intraabdominal infeksjon                        | 500 mg            | hver 8. time | 1 time            |
| Komplisert UVI, inkludert pyelonefritt                     | 500 mg            | hver 8. time | 1 time            |

\* 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon kan vurderes hos pasienter med økt nyreclearance (spesielt de med kreatininclearance (CrCl)  $\geq 150$  ml/min) og/eller ved infeksjoner med ikke-fermenterende gramnegative patogener (som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.). Dette doseregimet er basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske data (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

\*\* Infusjoner på 4 timer kan være mer egnet ved infeksjoner med mindre følsomme patogener (se pkt. 5.1). Dette er hovedsakelig basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske betraktninger. Et slikt doseregime bør også vurderes ved spesielt alvorlige infeksjoner.

#### Behandlingsvarighet

Normal behandlingsvarighet av doripenembehandling varierer fra 5 til 14 dager og bør bestemmes ut fra alvorlighetsgrad, infeksjonssted, infeksiøst patogen og pasientens kliniske respons. Normal behandlingsvarighet for pasienter med nosokomial pneumoni, inkludert respiratorassosiert pneumoni, er 10 til 14 dager og ofte i øvre del av intervallet for pasienter med infeksjoner med ikke-fermenterende gramnegative patogener (som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp.) (se pkt. 5.1).

I kliniske studier ble doripenem gitt i inntil 14 dager, og sikkerheten ved lengre behandlingsvarighet er ikke etablert. Etter oppstartsbehandling med intravenøs doripenem er et skifte til egnet oral behandling for å fullføre behandlingskuren mulig, etter at klinisk bedring er etablert.

*Eldre pasienter ( $\geq 65$  år)*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter, med unntak av tilfeller med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor og pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance >50 til ≤80 ml/min).

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥30 til ≤50 ml/min) skal doseringen av doripenem være 250 mg hver 8. time (se pkt. 6.6). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) skal doseringen av doripenem være 250 mg hver 12. time (se pkt. 6.6). Hos pasienter som får foreskrevet 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon skal dosen justeres tilsvarende (moderat nedsatt nyrefunksjon: 500 mg hver 8. time, alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 500 mg hver 12. time).

Doribax skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av begrensede kliniske data og en forventet økt eksponering for doripenem og dets metabolitt (doripenem-M-1) (se pkt. 5.2).

#### *Dosering hos dialysepasienter*

Doserings- og administrasjonsanbefalinger for Doribax hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre er vist i følgende tabell:

| CRRT-prosedyre | Glomerulær filtrasjonshastighet | Dose   | Frekvens      | Infusjonstid <sup>a,b</sup> | Måloppnåelse (MIC) |
|----------------|---------------------------------|--------|---------------|-----------------------------|--------------------|
| CVVH           | ≤ 30 ml/min                     | 250 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |
| CVVHDF         | < 5 ml/min                      | 250 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |
| CVVHDF         | 5-30 ml/min                     | 500 mg | hver 12. time | 4 timer                     | ≤ 1 mg/l           |

CRRT: kontinuerlig behandling med kunstig nyre, CVVH: kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon, CVVHDF: kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon, MIC: minste hemmende konsentrasjon

<sup>a</sup> Hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens som får CRRT kreves en infusjonstid på 4 timer, av hensyn til mulig økning i ikke-renal clearance av karbapenemer hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens.

<sup>b</sup> Pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon som får CRRT kan behandles med en 1 eller 4 timers infusjonstid. Basert hovedsakelig på PK/PD-vurderinger, kan 4 timers infusjonstid være mer egnet for å maksimere prosentandelen av doseringsintervallet hvor plasmakonsentrasjonen av doripenem er over minste hemmende konsentrasjon (%T > MIC) (se pkt. 5.1).

Doseringsanbefalinger for patogener med MIC > 1 mg/l er ikke fastslått ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre på grunn av fare for akkumulering av doripenem og doripenem-M-1-metabolitten (se pkt. 4.4 og 5.2). Tett sikkerhetsovervåking anbefales hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre, på grunn av begrensede kliniske data og en forventet økt eksponering for doripenem-M-1-metabolitten (se pkt. 4.4).

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon for å kunne gi dosejusteringsanbefalinger for pasienter som får andre dialysetyper (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Doribax hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Doribax skal rekonstitueres og ytterligere fortynnes (se pkt. 6.6) før administrering via intravenøs infusjon over en periode på 1 eller 4 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet

Overfølsomhet overfor ethvert annet antibakterielt middel av karbapenemtypen  
Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor ethvert annet antibakterielt middel av betalaktamtypen (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Ved valg av doripenem til behandling av den enkelte pasient bør det tas hensyn til om det er riktig å bruke et karbapenemantibiotikum, basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, prevalens av resistens overfor andre aktuelle antibiotika og risiko for å selekttere for karbapenemresistente bakterier.

Det bør utvises forsiktighet ved valg av antibiotikum og dose ved behandling av pasienter med sent innsettende respiratorassosiert pneumoni (> 5 dagers sykehusinnleggelse) og ved andre tilfeller av nosokomial pneumoni hvor patogener med redusert følsomhet er mistenkt eller bekreftet, som *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. (se pkt. 4.2 and 5.1).

Samtidig bruk av et aminoglykosid kan være indisert når infeksjoner med *Pseudomonas aeruginosa* er mistenkt eller bekreftet ved de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.1).

##### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) har forekommet hos pasienter som har fått betalaktamantibiotika. Før behandlingsoppstart med Doribax bør det gjøres en grundig undersøkelse av tidligere historie for overfølsomhetsreaksjoner overfor andre virkestoffer i denne klassen, eller overfor betalaktamantibiotika. Doribax skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en slik historie. Dersom en overfølsomhetsreaksjon overfor doripenem skulle forekomme, må behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendige tiltak iverksettes. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) krever akuttbehandling.

##### Anfall

Anfall er rapportert ved behandling med karbapenemer, inkludert doripenem (se pkt. 4.8). I kliniske studier med doripenem forekom anfall hyppigst hos de med underliggende sentralnervøse (CNS)-lidelser (f.eks. slag eller anamnese med anfall), nedsatt nyrefunksjon og ved doser over 500 mg.

##### Pseudomembranøs kolitt

Pseudomembranøs kolitt som skyldes *Clostridium difficile* er rapportert for Doribax og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som har diaré under eller rett etter administreringen av Doribax (se pkt. 4.8).

##### Overvekst av ikke-følsomme bakterier

Administrering av doripenem, som andre antibiotika, er satt i sammenheng med fremkomst og utvelgelse av stammer med nedsatt følsomhet. Pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen. Hvis superinfeksjon oppstår, må nødvendige tiltak iverksettes. Vedvarende bruk av Doribax bør unngås.

##### Legemiddelinteraksjon med valproinsyre

Samtidig bruk av doripenem og valproinsyre/natriumvalproat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

##### Pneumonitt ved inhalasjonsbruk

Ved forsøksvis bruk av Doribax via inhalasjon forekom pneumonitt. Doripenem skal derfor ikke administreres denne veien.

##### Kontinuerlig behandling med kunstig nyre

Eksposering for metabolitten doripenem-M-1 hos pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre kan være økt til nivåer som det foreløpig ikke foreligger *in vivo* sikkerhetsdata for. Metabolitten mangler farmakologisk målaktivitet, men andre mulige farmakologiske effekter er ukjente. Tett sikkerhetsovervåking anbefales derfor (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Beskrivelse av pasientpopulasjonen behandlet i kliniske studier

I to kliniske studier med pasienter med nosokomial pneumoni (N=979), hadde 60 % av de klinisk evaluerbare Doribax-behandlede pasientene respiratorassosiert pneumoni (VAP). Av disse hadde 50 % sent innsettende VAP (definert som å inntreffe etter fem dager med mekanisk ventilasjon), 54 % hadde en APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II-skår >15, og 32 % fikk tilleggsbehandling med aminoglykosider (76 % i mer enn 3 dager).

I to kliniske studier med pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner (N=962) var blindtarmen (62 %) det vanligste anatomiske området for infeksjon hos mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede pasienter. Av disse hadde 51 % generell peritonitt ved utgangspunktet. Andre infeksjonskilder var kolonperforasjon (20 %), komplisert kolecystitt (5 %) og infeksjoner andre steder (14 %). Ved utgangspunktet hadde elleve prosent en APACHE II-skår på >10, 9,5 % hadde postoperative infeksjoner, 27 % hadde enkle eller multiple intraabdominale abscesser og 4 % hadde samtidig bakteriemi.

I to kliniske studier med pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner (N=1179), hadde 52 % av de mikrobiologisk evaluerbare Doribax-behandlede pasientene kompliserte nedre urinveisinfeksjoner og 48 % hadde pyelonefritt, hvorav 16 % var kompliserte. Ved utgangspunktet hadde totalt 54 % av pasientene en vedvarende komplikasjon, 9 % hadde samtidig bakteriemi og 23 % var infisert med et levofloksacinresistent uropatogen.

Begrenset erfaring med pasienter som er alvorlig immunkompromitterte, får immunsuppressiv behandling og pasienter med alvorlig neutropeni, da denne populasjonen var ekskludert fra fase III studiene.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Doripenem gjennomgår lite eller ingen cytokrom P450 (CYP450)-mediert metabolisme. På bakgrunn av *in vitro* studier er det ikke forventet at doripenem skal inhibere eller indusere aktiviteten av CYP450. Ingen CYP450-relaterte legemiddelinteraksjoner er derfor forventet (se pkt. 5.2).

Det er vist at samtidig administrering av doripenem og valproinsyre signifikant reduserer serumvalproinsyrenivået til under det terapeutiske området. Det reduserte valproinsyrenivået kan føre til redusert anfallskontroll. I en interaksjonsstudie ble serumkonsentrasjonen av valproinsyre redusert markant (AUC ble redusert med 63 %) etter samtidig administrering av doripenem og valproinsyre. Interaksjonen startet raskt. Siden pasientene bare fikk fire doser av doripenem, kan man ikke utelukke muligheten for en ytterligere reduksjon av valproinsyrenivået ved lengre samtidig administrering. Redusert valproinsyrenivå har også blitt rapportert ved samtidig administrering med andre legemidler av karbapenemtypen og har gitt en 60-100 % reduksjon i valproinsyrenivå etter omkring 2 dager. Derfor bør alternativ antibakteriell behandling eller tillegg av krampestillende midler vurderes.

Probenecid konkurrerer med doripenem om nyre tubulær sekresjon, og reduserer nyreclearance av doripenem. I en interaksjonsstudie økte gjennomsnittlig AUC for doripenem med 75 % etter samtidig administrering av probenecid. Samtidig administrering av probenecid og Doribax er derfor ikke anbefalt. Interaksjon med andre legemidler som elimineres via nyre tubulær sekresjon kan ikke utelukkes.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde kliniske data på bruk av doripenem hos gravide kvinner.. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Doribax skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om doripenem blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En studie hos rotter har vist utskillelse av doripenem og dets metabolitter i melk. Hvorvidt ammingen skal fortsettes eller avsluttes, eller om behandlingen med Doribax skal fortsettes eller avsluttes, må avgjøres samtidig som det tas hensyn til nytten barnet har av ammingen og nytten kvinnen har av Doribax-behandlingen.

#### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende mulige effekter av doripenembehandling på fertilitet hos menn eller kvinner. Intravenøs injeksjon av doripenem hadde ingen bivirkninger på generell fertilitet hos hann- og hunnrotter eller på postnatal utvikling og reproduksjonsevne hos avkom ved doser så høye som 1 g/kg/døgn (basert på AUC, minst tilsvarende den humane eksponeringen ved dosen 500 mg gitt hver 8. time).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser av Doribax vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på rapporterte bivirkninger er det ikke antatt at Doribax vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammenheng av sikkerhetsprofilen

Hos 3142 voksne pasienter (hvorav 1817 fikk Doribax) som ble evaluert for sikkerhet i kliniske studier fase II og fase III, forekom bivirkninger forårsaket av Doribax 500 mg hver 8. time med en frekvens på 32 %. Doribax-behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos totalt 0,1 % av pasientene. Bivirkninger som medførte avbrudd i Doribax-behandlingen var kvalme (0,1 %), diaré (0,1 %), pruritus (0,1 %), vulvomykotisk infeksjon (0,1 %), forhøyede leverenzymmer (0,2 %) og utslett (0,2 %). De vanligste bivirkningene var hodepine (10 %), diaré (9 %) og kvalme (8 %).

Sikkerhetsprofilen hos ca. 500 pasienter som fikk Doribax 1 g hver 8. time som en 4 timers infusjon i kliniske studier i fase I, II og III, samsvarte med sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk 500 mg hver 8. time.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger identifisert under kliniske studier og etter markedsføring av Doribax er nedenfor presentert etter frekvensgruppering. Frekvensgrupperingene er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Bivirkninger som er identifisert i kliniske studier med Doribax og etter markedsføring |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                                                    | Vanlige: oral kandidose, vulvomykotisk infeksjon                                               |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                                 | Mindre vanlige: trombocytopeni, neutropeni                                                     |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                                          | Mindre vanlige: overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.4)<br>Ikke kjent: anafylaksi (se pkt. 4.4) |
| Nevrologiske sykdommer                                                                 | Svært vanlige: hodepine<br>Mindre vanlige: anfall (se pkt. 4.4)                                |
| Karsykdommer                                                                           | Vanlige: flebitt                                                                               |
| Gastrointestinale sykdommer                                                            | Vanlige: kvalme, diaré<br>Mindre vanlige: <i>C. difficile</i> kolitt (se pkt. 4.4)             |
| Sykdommer i lever og galleveier                                                        | Vanlige: forhøyede leverenzymmer                                                               |
| Hud- og underhudssykdommer                                                             | Vanlige: pruritus, utslett<br>Ikke kjent: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom |

## 4.9 Overdosering

I en fase I-studie av friske forsøkspersoner som mottok doripenem 2 g infusert over 1 time hver 8. time i 10 til 14 dager, var forekomsten av utslett svært vanlig (hos 5 av 8 forsøkspersoner). Utslettet forsvant igjen innen 10 dager etter at doripenem-administreringen opphørte.

Ved overdosering skal Doribax-behandlingen avbrytes og generell støttebehandling gis inntil nyre eliminasjon finner sted. Doribax kan fjernes ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre eller hemodialyse (se pkt. 5.2). Informasjon om bruk av disse behandlingene til å behandle overdosering er imidlertid ikke tilgjengelig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer.  
ATC-kode: J01DH04.

#### Virkningsmekanisme

Doripenem er et syntetisk karbapenemantibiotikum.

Doripenem utøver sin baktericide aktivitet ved å hemme bakteriell celleveggsyntese. Doripenem inaktiverer multiple essensielle penicillinbindende proteiner (PBP), som resulterer i hemming av celleveggsyntesen og påfølgende celledød.

Doripenem viste *in vitro* liten evne i å antagonisere, eller selv bli antagonisert, av andre antibiotika. For *Pseudomonas aeruginosa* er det sett additiv aktivitet eller svak synergi med amikacin og levofloksacin, og for grampositive bakterier med daptomycin, linezolid, levofloksacin og vankomycin.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som for andre antibakterielle midler av betalaktamtypen, er den tiden hvor plasmakonsentrasjonen av doripenem overstiger den laveste hemmende konsentrasjonen (%T>MIC) for den infiserende organismen vist å korrelere best med effekten i prekliniske farmakokinetikk/farmakodynamikkstudier (PK/PD-studier). For alle grader av nyrefunksjon indikerte Monte Carlosimuleringer med bruk av patogene følsomhetsresultater fra avsluttede fase III studier og populasjons PK-data at målet på 35 % for %T>MIC ble nådd for flere enn 90 % av pasientene med nosokomial pneumoni, komplisert urinveisinfeksjon og kompliserte intraabdominale infeksjoner.

Utvidelse av infusjonstiden for doripenem til 4 timer maksimerer %T>MIC for en gitt dose, og er grunnlaget for muligheten til å administrere 4-timers infusjoner til pasienter med nosokomial pneumoni, inkludert respiratorassosiert pneumoni. For alvorlig syke pasienter eller for de med nedsatt immunrespons hvor MIC av doripenem overfor det kjente eller mistenkte patogenet(ene) har vist seg, eller er forventet, å være >0,5 mg/ml (se pkt 4.2), kan en infusjon av 4 timers varighet være mer egnet for å oppnå et mål om 50 % T>MIC hos minst 95 % av pasientene. Hos pasienter med normal nyrefunksjon støttet Monte Carlosimuleringer bruken av 4-timers infusjoner av 500 mg hver 8. time for målpatogen med doripenem MIC ≤4 mg/l.

#### Resistensmekanismer

Bakterielle resistensmekanismer som påvirker doripenem inkluderer karbapenemhydrolyserende enzymer som inaktiverer virkestoff, mutante eller ervervede PBP, redusert yttermembranpermeabilitet og aktiv effluks. Doripenem er stabil overfor hydrolyse forårsaket av de fleste betalaktamaser, inkludert penicillinaser og cefalosporinaser produsert av grampositive og gramnegative bakterier, med unntak av relativt sjeldne karbapenemhydrolyserende betalaktamaser. Arter som er resistente overfor andre karbapenemer uttrykker generelt også kryssresistens overfor doripenem. Meticillinresistente stafylokokker skal alltid betraktes som resistente overfor doripenem. Som for andre antibakterielle midler, inkludert karbapenemer, har doripenem vist seg å selekttere for resistente bakteriestammer.

### Følsomhetsgrenser

Minste hemmende konsentrasjonsverdier (MIC) som er fastsatt av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er som følger:

|                                                          |                                                 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ikke artsrelatert                                        | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| Stafylokokker                                            | Konkludert fra meticillin- ”breakpoint”         |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                  | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Streptococcus</i> spp. andre enn <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 $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| Enterokokker                                             | Uhensiktsmessig mål                             |
| <i>Haemophilus</i> spp.                                  | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>N. gonorrhoeae</i>                                    | IE (utilstrekkelig bevis)                       |
| Anaerobe                                                 | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ og $R > 1 \text{ mg/l}$ |

### Følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når den lokale prevalensen av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved bruken av preparatet, i det minste ved noen typer infeksjoner, skal man om nødvendig søke råd hos ekspert.

Lokale infeksjonsforekomster på grunn av karbapenemresistente organismer er rapportert i EU. Informasjonen nedenfor gir bare en tilnærmet veiledning på sannsynligheten for hvorvidt organismen vil være følsom overfor doripenem eller ikke.

### ***Vanligvis følsomme arter:***

#### Grampositive aerobe

*Enterococcus faecalis*\*<sup>s</sup>  
*Staphylococcus aureus* (kun meticillinfølsomme stammer)\*<sup>^</sup>  
*Staphylococcus* spp. (kun meticillinfølsomme stammer)\*<sup>^</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus* spp.

#### Gramnegative aerobe

*Citrobacter diversus*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Haemophilus influenzae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia stuartii*  
*Salmonella* spp.  
*Serratia marcescens*  
*Shigella* spp.

#### Anaerobes

*Bacteroides fragilis*\*  
*Bacteroides caccae*\*  
*Bacteroides ovatus*

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

**Arter hvor ervervet resistens kan være et problem:**

*Acinetobacter baumannii*\*  
*Acinetobacter* spp.  
*Burkholderia cepacia*<sup>S+</sup>  
*Pseudomonas aeruginosa*\*

**Organismer resistente i seg selv:**

Grampositive aerobe

*Enterococcus faecium*

Gramnegative aerobe

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

\* arter det er vist aktivitet mot i kliniske studier

S arter som er følsomme i naturlige mellomstadier

+ arter med >50 % ervervet resistens i en eller flere medlemsstater

^ alle meticillinresistente stafylokokker skal betraktes som resistente overfor doripenem

**Data fra kliniske studier**

*Respiratorassosiert pneumoni*

En studie med 233 pasienter med sent innsettende VAP kunne ikke påvise at en 7 dagers forsøkskur med doripenem (1 gram hver 8. time som en 4 timers infusjon) ikke var dårligere enn en 10 dagers kur med imipenem/cilastatin (1 gram hver 8. time som en 1 times infusjon). Pasientene kunne også få spesifiserte tilleggsbehandlinger. Studien ble stoppet tidlig på bakgrunn av anbefaling fra en uavhengig datakontrollkomité. Klinisk kureringsgrad ved siste besøk i behandlingsperioden på dag 10 var numerisk lavere hos forsøkspersonene i doripenemgruppen tilhørende analysesettene primær mikrobiologisk "intent-to-treat" (MITT) (45,6 % mot 56,8 %, 95 % KI: -26,3 %, 3,8 %) og koprimær mikrobiologisk evaluerbar (ME) (49,1 % [28/57] mot 66,1 % [39/59]), 95 % KI -34,7 %, 0,8 %). Totalmortalitet uavhengig av årsak var etter 28 dager numerisk høyere hos doripenembehandlede forsøkspersoner i MITT-analysesettet (21,5 % mot 14,8 %, 95 % KI: -5,0 %, 18,5 %). Forskjellen i klinisk kureringsgrad mellom doripenem og imipenem/cilastatin var større hos pasienter med APACHE-skår > 15 (16/45 [36 %] mot 23/46 [50 %]) og hos pasienter infisert med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] mot 6/10 [60 %]).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  for doripenem etter administrering av 500 mg i løpet av 1 time hos friske frivillige i ulike studier er henholdsvis tilnærmet 23 µg/ml og 36 µg.time/ml. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  for doripenem etter administrering av 500 mg og 1 g i løpet av 4 timer hos friske frivillige i ulike studier er henholdsvis tilnærmet 8 µg/ml og 17 µg/ml, og 34 µg.time/ml og 68 µg.time/ml. Hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon er det ingen akkumulering av doripenem etter administrering av multiple intravenøse infusjoner på enten 500 mg eller 1 g hver 8. time i 7 til 10 dager.

Doripenems enkeltdose farmakokinetikk etter 4 timers infusjon er sammenfallende hos voksne med og uten cystisk fibrose. Det er ikke utført relevante og kontrollerte studier for å fastslå sikkerhet og effekt av doripenem hos pasienter med cystisk fibrose.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbinding av doripenem var tilnærmet 8,1 %, og er uavhengig av plasmakonsentrasjonen. Ved "steady state" er tilsynelatende distribusjonsvolum tilnærmet 16,8 l, tilsvarende humant ekstracellulært væskevolum. Doripenem trenger godt inn i flere kroppsvæsker og vev, som livmorvev, retroperitonealvæske, prostatavev, galleblærevev og urin.

### Biotransformasjon

Doripenem metaboliseres primært via dehydropeptidase-I til en mikrobiologisk inaktiv ring-åpnet metabolitt. Doripenem er gjenstand for lite eller ingen cytokrom P450 (CYP450) mediert metabolisme. *In vitro* studier har vist at doripenem verken inhiberer eller induserer aktiviteten til CYP isoformer 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

### Eliminasjon

Doripenem elimineres primært uforandret gjennom nyrene. Hos friske unge voksne er gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for doripenem i plasma tilnærmet 1 time, og plasmaclearance er tilnærmet 15,9 l/time. Gjennomsnittlig nyreclearance er 10,3 l/time. Størrelsen på denne verdien sammen med signifikant reduksjon i eliminasjonen av doripenem sett ved samtidig administrering av probenecid, tyder på at doripenem gjennomgår glomerulær filtrasjon, tubulær sekresjon og reabsorpsjon. Hos friske unge voksne som fikk en enkelt dose på 500 mg Doribax ble 71 % og 15 % av dosen gjenfunnet i urin som henholdsvis uendret aktivt virkestoff og ring-åpnet metabolitt. Etter administrering av en enkelt dose på 500 mg radiomerket doripenem til friske unge voksne ble mindre enn 1 % av den totale radioaktiviteten gjenfunnet i fæces. Doripenem har lineær farmakokinetikk i doseringsområdet 500 mg til 2 g ved intravenøs infusjon i løpet av 1 time og 500 mg til 1 g ved intravenøs infusjon i løpet av 4 timer.

### Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt dose av 500 mg Doribax til pasienter med svakt nedsatt (kreatininclearance 51-79 ml/min), moderat nedsatt (kreatininclearance 31-50 ml/min) og alvorlig nedsatt (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) nyrefunksjon, økte AUC for doripenem henholdsvis 1,6 ganger, 2,8 ganger og 5,1 ganger, sammenlignet med alderstilpassede friske frivillige med normal (kreatininclearance  $> 80$  ml/min) nyrefunksjon. AUC for den mikrobiologiske inaktive ring-åpnede metabolitten (doripenem-M-1) forventes å være betydelig økt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske. Dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Justering av Doribaxdosen er nødvendig hos pasienter som får kontinuerlig behandling med kunstig nyre (se pkt. 4.2). I en studie hvor 12 forsøkspersoner med terminal nyresykdom fikk en 500 mg enkeltdose av doripenem som 1 times i.v. infusjon, var den systemiske eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1 høyere enn hos friske forsøkspersoner. Mengden av doripenem og doripenem-M-1 som ble fjernet var henholdsvis ca. 28 % og 10 % av dosen ved 12 timers CVVH, og henholdsvis ca. 21 % og 8 % av dosen ved 12 timers CVVHDF. Doseringsanbefalinger for pasienter på kontinuerlig behandling med kunstig nyre ble utviklet for å oppnå tilsvarende systemisk eksponering for doripenem som hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon som får doripenem 500 mg som 1 times infusjon, for å opprettholde en doripenemkonsentrasjon over minste hemmende konsentrasjon på 1 mg/l i minst 35 % av doseringsintervallet, og holde eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1-metabolitten lavere enn observert ved 1 times infusjon av 1 g doripenem hver 8. time hos friske forsøkspersoner. Disse doseringsanbefalingene er basert på modellering av data fra forsøkspersoner med terminal nyresykdom som fikk kontinuerlig behandling med kunstig nyre, hvor det ble tatt hensyn til mulig økning i ikke-renal clearance av karbapenemer hos pasienter med akutt nyreinsuffisiens sammenlignet med pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon. Doripenem-M-1 hadde langsom eliminasjon hos pasientgruppen, og halveringstid (og AUC) er ikke tilfredsstillende fastslått. Det kan derfor ikke utelukkes at eksponering hos pasienter som får kontinuerlig behandling med kunstig nyre vil være høyere enn anslått og dermed høyere enn metabolitteksponeringen observert ved 1 times infusjon av

1 g doripenem hver 8. time hos friske forsøkspersoner. *In vivo*-følgene av økt eksponering for metabolitten er ukjente da data vedrørende farmakologisk aktivitet, unntatt antimikrobiologisk aktivitet, mangler (se pkt. 4.4). Hvis doripenemdosen økes over anbefalt dose ved kontinuerlig behandling med kunstig nyre, øker systemisk eksponering for doripenem-M-1-metabolitten ytterligere. De kliniske følgene av en slik eksponeringsøkning er ukjente.

Den systemiske eksponeringen for doripenem og doripenem-M-1 er betraktelig økt hos pasienter med terminal nyresykdom som får hemodialyse sammenlignet med friske frivillige. I en studie hvor seks pasienter med terminal nyresykdom fikk en enkelt dose doripenem 500 mg ved i.v. infusjon var mengden doripenem og doripenem-M-1 som ble fjernet under den 4 timers lange hemodialysen henholdsvis ca. 46 % og 6 % av dosen. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å gi anbefalinger for dosejustering hos pasienter ved intermitterende hemodialyse eller andre dialysemetoder enn kontinuerlig behandling med kunstig nyre (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for doripenem hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke bestemt. Siden doripenem ikke synes å gjennomgå hepatisk metabolisme er det ikke ventet at farmakokinetikken for doripenem vil bli påvirket av nedsatt leverfunksjon.

#### Eldre

Innvirkning av alderen på farmakokinetikken for doripenem ble evaluert hos friske frivillige eldre menn og kvinner (66-84 år). AUC for doripenem økte med 49 % hos eldre voksne sammenlignet med unge voksne. Disse endringene ble hovedsakelig tilskrevet aldersrelaterte endringer i nyrefunksjonen. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter, med unntak av ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Kjønn

Effekten av kjønn på farmakokinetikken for doripenem ble evaluert hos friske frivillige menn og kvinner. AUC for doripenem var 13 % høyere hos kvinner sammenlignet med menn. Ingen dosejustering basert på kjønn er anbefalt.

#### Rase

Effekten av rase på farmakokinetikken for doripenem ble undersøkt i en populasjons farmakokinetikkanalyse. Ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig doripenemclearance ble observert på tvers av ulike raser. Ingen dosejustering på grunn av rase er derfor anbefalt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet. Langtidseksponering hos dyr ble imidlertid ikke sikret i disse studiene på grunn av designet av toksisitetsstudiene med gjentatt dosering, og ulikhetene i farmakokinetikk mellom dyr og mennesker.

Ingen reproduksjonstoksisitet ble observert i studier på rotter og kaniner. Disse studiene er imidlertid av begrenset relevans fordi studiene ble utført med enkle daglige doser, som resulterte i mindre enn en tidels varighet av daglig doripenemeksponering hos dyr.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.3.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

Oppbevaring av rekonstituert oppløsning: Etter rekonstituering med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, kan Doribax-suspensjonen oppbevares i hetteglasset i opptil 1 time ved høyst 30°C før overføring til, og fortynning i, infusjonsposen.

Etter fortynning i infusjonsposen skal Doribax-infusjonen, oppbevart ved romtemperatur eller under avkjøling, fullføres i henhold til tidene i denne tabellen:

Tid før rekonstituering, fortynning og infusjon av Doribax infusjonsoppløsninger må være avsluttet

| Infusjonsvæske                                                    | Væske oppbevart ved romtemperatur | Væske oppbevart i kjøleskap (2°C-8°C) |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning         | 12 timer                          | 72 timer*                             |
| <sup>+</sup> dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning | 4 timer                           | 24 timer*                             |

\* Straks etter uttak fra kjøleskap skal infusjonen avsluttes innen stabilitetstiden ved romtemperatur, under forutsetning av at total tid nedkjølt, tid for å nå romtemperatur og infusjonstid ikke overstiger stabilitetstiden nedkjølt.

<sup>+</sup> dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes ved infusjoner som varer lengre enn 1 time.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist for tidene og oppløsningene som er angitt i tabellen over.

Mikrobiologisk sett bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden ved bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk, brukerens ansvar. Normalt vil dette ikke være mer enn 24 timer ved 2°C-8°C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet og infusjonsvæsker, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart 20 ml type I hetteglass.

Legemidlet leveres i kartonger på 10 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Doribax rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon.

Tilberedning av en dose på 500 mg infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av 500 mg hetteglass

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 500 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.

3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig. Infuser hele oppløsningen for å administrere en dose på 500 mg doripenem.

Tilberedning av en dose på 250 mg infusjonsvæske ved bruk av 500 mg hetteglass

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 500 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.
3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig.
4. Fjern og kast 55 ml av oppløsningen fra infusjonsposen. Infuser resten av oppløsningen for å administrere en dose på 250 mg doripenem.

Doribax infusjonsvæske, oppløsning varierer fra en klar, fargeløs oppløsning til en klar og svakt gul oppløsning. Variasjoner i farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av preparatet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/08/467/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

#### **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doribax 250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
doripenem

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 250 mg doripenem.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/467/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doribax 250 mg pulver til infusjon  
doripenem

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 250 mg doripenem (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

i.v. bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/467/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doribax 500 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
doripenem

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 500 mg doripenem.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/467/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doribax 500 mg pulver til infusjon  
doripenem

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 500 mg doripenem (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

500 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

i.v. bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/467/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Doribax 250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning doripenem

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Doribax er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Doribax
3. Hvordan du bruker Doribax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Doribax
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Doribax er, og hva det brukes mot**

Doribax inneholder virkestoffet doripenem. Dette legemidlet er et antibiotikum som virker ved å drepe ulike typer bakterier som forårsaker infeksjoner i forskjellige deler av kroppen.

Doribax brukes til behandling av voksne ved følgende infeksjoner:

- Pneumoni (en type alvorlig bryst- eller lungeinfeksjon) som du kan pådra deg på sykehus eller i et lignende miljø. Det inkluderer pneumoni som du kan pådra deg når du får pustehjelp av en maskin.
- Kompliserte infeksjoner i mageområdet (abdominale infeksjoner).
- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert nyreinfeksjoner, og tilfeller som har spredd seg til blodomløpet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Doribax**

##### **Bruk ikke Doribax:**

- dersom du er allergisk overfor doripenem.
- dersom du er allergisk overfor andre antibiotika, som penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer (som brukes til å behandle ulike infeksjoner), siden du også kan være allergisk overfor Doribax.

Bruk ikke dette legemidlet hvis noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Doribax.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Doribax og dersom du har:

- Nyreproblemer. Det kan være at legen må redusere dosen av Doribax.
- Diaré. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har blodig diaré før, under eller etter behandlingen med Doribax. Dette fordi du kan ha en tilstand som kalles kolitt (tykktarmsbetennelse). **Ikke ta noen form for legemidler til å behandle diaré før du har undersøkt med legen din.**
- Lidelser i sentralnervesystemet, som slag eller sykehistorie med anfall. Anfall har blitt rapportert ved bruk av Doribax og antibiotika som virker på tilsvarende måte som Doribax. Mens antibiotika, inkludert Doribax, dreper visse bakterier kan andre bakterier og sopp fortsette

å vokse mer enn normalt. Dette kalles overvekst. Legen din vil undersøke deg for overvekst, og om nødvendig behandle deg.

Doribax skal ikke inhaleres da det kan forårsake betennelse i lungene (pneumonitt).

### **Barn og ungdom**

Doribax skal ikke gis til barn eller ungdom (under 18 år) da det ikke finnes nok informasjon til å være sikker på at Doribax er trygt å bruke for barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Doribax**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Rådfør deg med lege dersom du tar:

- **valproinsyre eller natriumvalproat** (brukes til behandling av epilepsi, bipolar lidelse, migrene eller schizofreni)
- **probenecid** (brukes til behandling av gikt eller høye nivåer av urinsyre i blodet).

Legen vil bestemme om du skal bruke Doribax i kombinasjon med disse andre legemidlene.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Doribax hvis:

- du er gravid eller tror at du kan være gravid. Legen din vil avgjøre hvorvidt du skal bruke Doribax.
- du ammer eller planlegger å amme. Små mengder av dette legemidlet kan gå over i morsmelk, og det kan påvirke barnet. Legen din vil derfor avgjøre hvorvidt du skal bruke Doribax mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er lite sannsynlig at Doribax vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Doribax**

### **Hvor mye Doribax gis**

- Legen din vil avgjøre hvor mye Doribax du trenger, og for hvor lenge.

### **Voksne (inkludert personer over 65 år)**

- Vanlig dose er 500 mg gitt hver åttende time. Hver dose gis over en periode på en eller fire timer.
- Behandlingen varer vanligvis 5 til 14 dager.
- Hvis du har nyreproblemer kan legen redusere dosen av Doribax til 250 mg gitt over en eller fire timer hver åttende eller hver 12. time.

### **Hvordan Doribax gis**

- Doribax vil bli gjort i stand av enten en lege eller en sykepleier og gitt deg som en intravenøs infusjon i en av venene dine (dette kalles ofte for "drypp"). Infusjonen vil bli gitt i løpet av en eller fire timer.

### **Dersom du får for mye av Doribax**

Et symptom på overdosering kan være utslett. Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du er bekymret for at du har fått for mye Doribax.

### **Dersom du har gått glipp av en dose Doribax**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du er bekymret for at du har gått glipp av en dose Doribax. Det er viktig at du får behandling med Doribax så lenge som legen din mener at det er nødvendig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Alvorlige bivirkninger

**Kontakt lege umiddelbart hvis du får noen av disse bivirkningene fordi det kan være nødvendig med øyeblikkelig medisinsk behandling:**

- Plutselig opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge, utslett, svelg- eller pustevansker. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi) som kan være livstruende
- Alvorlige hudreaksjoner med et omfattende utslett med avskallende hud og blemmer i munn, øyne og kjønnsorganer (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnson syndrom)
- Dersom du får blodig diaré før, under eller etter behandlingen med Doribax (*Clostridium difficile*-kolitt)

##### Andre bivirkninger

**Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- Hodepine

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Utslett, kløe eller elveblest
- Diaré
- Føle seg syk (kvalm)
- Inflammasjon i åreveggen der den intravenøse infusjonen (eller ”dryppet”) går inn i venen (flebitt)
- Soppinfeksjoner (trøske) i munnen eller skjeden
- Økt blodnivå av enkelte leverenzymmer.

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- Redusert antall blodplater, som kan øke risikoen for at du får blåmerker og blødninger
- Reduksjon i antall hvite blodceller som kan øke risikoen din for å få infeksjoner
- Anfall

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Doribax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset. De to første sifrene angir måned. De neste fire sifrene angir år. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

##### Sammensetning av Doribax

- Virkestoff er doripenem. Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 250 mg doripenem

**Hvordan Doribax ser ut og innholdet i pakningen**

Doribax er et hvitt til svakt gulaktig "off-white" krystallinsk pulver i et hetteglass. Doribax kommer i pakninger på 10 hetteglass.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Doribax rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon.

**Tilberedning av en dose på 250 mg infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av 250 mg hetteglass**

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 250 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.
3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 50 ml eller 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig. Infuser hele oppløsningen for å administrere en dose på 250 mg doripenem.

Doribax infusjonsvæske, oppløsning varierer fra en klar, fargeløs oppløsning til en klar og svakt gul oppløsning. Variasjoner i farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av preparatet.

**Oppbevaring av rekonstituert oppløsning**

Etter rekonstituering med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, kan Doribax-suspensjonen oppbevares i hetteglasset i opptil 1 time ved høyst 30°C før overføring til, og fortynning i, infusjonsposen.

Etter fortynning i infusjonsposen skal Doribax-infusjonen, oppbevart ved romtemperatur eller under avkjøling, fullføres i henhold til tidene i denne tabellen:

**Tid før rekonstituering, fortynning og infusjon av Doribax infusjonsoppløsninger må være avsluttet**

| Infusjonsvæske                                            | Væske oppbevart ved romtemperatur | Væske oppbevart i kjøleskap (2°C-8°C) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning | 12 timer                          | 72 timer*                             |
| +dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning     | 4 timer                           | 24 timer*                             |

\* Straks etter uttak fra kjøleskap skal infusjonen avsluttes innen stabilitetstiden ved romtemperatur, under forutsetning av at total tid nedkjølt, tid for å nå romtemperatur og infusjonstid ikke overstiger stabilitetstiden nedkjølt.

+ dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes ved infusjoner som varer lenger enn 1 time.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist for tidene og oppløsningene som er angitt i tabellen over.

Mikrobiologisk sett bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden ved bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk, brukerens ansvar. Normalt vil dette ikke være mer enn 24 timer ved 2°C-8°C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Doribax 500 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning doripenem

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Doribax er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Doribax
3. Hvordan du bruker Doribax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Doribax
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Doribax er, og hva det brukes mot**

Doribax inneholder virkestoffet doripenem. Dette legemidlet er et antibiotikum som virker ved å drepe ulike typer bakterier som forårsaker infeksjoner i forskjellige deler av kroppen.

Doribax brukes til behandling av voksne ved følgende infeksjoner:

- Pneumoni (en type alvorlig bryst- eller lungeinfeksjon) som du kan pådra deg på sykehus eller i et lignende miljø. Det inkluderer pneumoni som du kan pådra deg når du får pustehjelp av en maskin.
- Kompliserte infeksjoner i mageområdet (abdominale infeksjoner).
- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert nyreinfeksjoner, og tilfeller som har spredd seg til blodomløpet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Doribax**

##### **Bruk ikke Doribax:**

- dersom du er allergisk overfor doripenem.
- dersom du er allergisk overfor andre antibiotika, som penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer (som brukes til å behandle ulike infeksjoner), siden du også kan være allergisk overfor Doribax.

Bruk ikke dette legemidlet hvis noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Doribax.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Doribax og dersom du har:

- Nyreproblemer. Det kan være at legen må redusere dosen av Doribax.
- Diaré. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har blodig diaré før, under eller etter behandlingen med Doribax. Dette fordi du kan ha en tilstand som kalles kolitt (tykktarmsbetennelse). **Ikke ta noen form for legemidler til å behandle diaré før du har undersøkt med legen din.**
- Lidelser i sentralnervesystemet, som slag eller sykehistorie med anfall. Anfall har blitt rapportert ved bruk av Doribax og antibiotika som virker på tilsvarende måte som Doribax. Mens antibiotika, inkludert Doribax, dreper visse bakterier kan andre bakterier og sopp fortsette

å vokse mer enn normalt. Dette kalles overvekst. Legen din vil undersøke deg for overvekst, og om nødvendig behandle deg.

Doribax skal ikke inhaleres da det kan forårsake betennelse i lungene (pneumonitt).

### **Barn og ungdom**

Doribax skal ikke gis til barn eller ungdom (under 18 år) da det ikke finnes nok informasjon til å være sikker på at Doribax er trygt å bruke for barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Doribax**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Rådfør deg med lege dersom du tar:

- **valproinsyre eller natriumvalproat** (brukes til behandling av epilepsi, bipolar lidelse, migrene eller schizofreni)
- **probenecid** (brukes til behandling av gikt eller høye nivåer av urinsyre i blodet).

Legen vil bestemme om du skal bruke Doribax i kombinasjon med disse andre legemidlene.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Doribax hvis:

- du er gravid eller tror at du kan være gravid. Legen din vil avgjøre hvorvidt du skal bruke Doribax.
- du ammer eller planlegger å amme. Små mengder av dette legemidlet kan gå over i morsmelk, og det kan påvirke barnet. Legen din vil derfor avgjøre hvorvidt du skal bruke Doribax mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er lite sannsynlig at Doribax vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Doribax**

### **Hvor mye Doribax gis**

- Legen din vil avgjøre hvor mye Doribax du trenger, og for hvor lenge.

### **Voksne (inkludert personer over 65 år)**

- Vanlig dose er 500 mg gitt hver åttende time. Hver dose gis over en periode på en eller fire timer.
- Behandlingen varer vanligvis 5 til 14 dager.
- Hvis du har nyreproblemer kan legen redusere dosen av Doribax til 250 mg gitt over en eller fire timer hver åttende eller hver 12. time.

### **Hvordan Doribax gis**

- Doribax vil bli gjort i stand av enten en lege eller en sykepleier og gitt deg som en intravenøs infusjon i en av venene dine (dette kalles ofte for "drypp"). Infusjonen vil bli gitt i løpet av en eller fire timer.

### **Dersom du får for mye av Doribax**

Et symptom på overdosering kan være utslett. Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du er bekymret for at du har fått for mye Doribax.

### **Dersom du har gått glipp av en dose Doribax**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du er bekymret for at du har gått glipp av en dose Doribax. Det er viktig at du får behandling med Doribax så lenge som legen din mener at det er nødvendig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Alvorlige bivirkninger**

**Kontakt lege umiddelbart hvis du får noen av disse bivirkningene fordi det kan være nødvendig med øyeblikkelig medisinsk behandling:**

- Plutselig opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge, utslett, svelg- eller pustevansker. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi) som kan være livstruende
- Alvorlige hudreaksjoner med et omfattende utslett med avskallende hud og blemmer i munn, øyne og kjønnsorganer (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnson syndrom)
- Dersom du får blodig diaré før, under eller etter behandlingen med Doribax (*Clostridium difficile*-kolitt)

##### **Andre bivirkninger**

**Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- Hodepine

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Utslett, kløe eller elveblest
- Diaré
- Føle seg syk (kvalm)
- Inflammasjon i åreveggen der den intravenøse infusjonen (eller ”dryppet”) går inn i venen (flebitt)
- Soppinfeksjoner (trøske) i munnen eller skjeden
- Økt blodnivå av enkelte leverenzymmer.

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- Redusert antall blodplater, som kan øke risikoen for at du får blåmerker og blødninger
- Reduksjon i antall hvite blodceller som kan øke risikoen din for å få infeksjoner
- Anfall

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Doribax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset. De to første siffrer angir måned. De neste fire siffrer angir år. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

##### **Sammensetning av Doribax**

- Virkestoff er doripenem. Hvert hetteglass inneholder doripenemmonohydrat tilsvarende 500 mg doripenem

### **Hvordan Doribax ser ut og innholdet i pakningen**

Doribax er et hvitt til svakt gulaktig "off-white" krystallinsk pulver i et hetteglass. Doribax kommer i pakninger på 10 hetteglass.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

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

#### **Portugal**

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

#### **France**

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

#### **România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

#### **Ireland**

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

#### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Doribax rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon.

**Tilberedning av en dose på 500 mg infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av 500 mg hetteglass**

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 500 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.
3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig. Infuser hele oppløsningen for å administrere en dose på 500 mg doripenem.

**Tilberedning av en dose på 250 mg infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av 500 mg hetteglass**

1. Tilsett 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til 500 mg hetteglasset, og rist til det dannes en suspensjon.
2. Sjekk suspensjonen visuelt for fremmedlegemer. NB: suspensjonen er ikke beregnet for direkte infusjon.
3. Trekk opp suspensjonen med en sprøyte og kanyle og overfør den til en infusjonspose som inneholder 100 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland til oppløsningen er fullstendig.
4. Fjern og kast 55 ml av oppløsningen fra infusjonsposen. Infuser resten av oppløsningen for å administrere en dose på 250 mg doripenem.

Doribax infusjonsvæske, oppløsning varierer fra en klar, fargeløs oppløsning til en klar og svakt gul oppløsning. Variasjoner i farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av preparatet.

### Oppbevaring av rekonstituert oppløsning

Etter rekonstituering med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, kan Doribax-suspensjonen oppbevares i hetteglasset i opptil 1 time ved høyst 30°C før overføring til, og fortynning i, infusjonsposen.

Etter fortynning i infusjonsposen skal Doribax-infusjonen, oppbevart ved romtemperatur eller under avkjøling, fullføres i henhold til tidene i denne tabellen:

### Tid før rekonstituering, fortynning og infusjon av Doribax infusjonsoppløsninger må være avsluttet

| Infusjonsvæske                                            | Væske oppbevart ved romtemperatur | Væske oppbevart i kjøleskap (2°C-8°C) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning | 12 timer                          | 72 timer*                             |
| +dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning     | 4 timer                           | 24 timer*                             |

\* Straks etter uttak fra kjøleskap skal infusjonen avsluttes innen stabilitetstiden ved romtemperatur, under forutsetning av at total tid nedkjølt, tid for å nå romtemperatur og infusjonstid ikke overstiger stabilitetstiden nedkjølt.

+ dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes ved infusjoner som varer lengre enn 1 time.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist for tidene og oppløsningene som er angitt i tabellen over.

Mikrobiologisk sett bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden ved bruk og oppbevaringsbetingelsene for bruk, brukerens ansvar. Normalt vil dette ikke være mer enn 24 timer ved 2°C-8°C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.