

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doribax 250 mg pulver till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 250 mg doripenem

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska)

Vitt till svagt gulaktigt benvitt kristallint pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doribax är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Nosokomial pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade urinvägsinfektioner

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos och administrering för respektive infektion framgår av nedanstående tabell:

Infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid
Nosokomial pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g*	var 8:e timme	1 eller 4 timmar**
Komplicerad intraabdominell infektion	500 mg	var 8:e timme	1 timme
Komplicerad UVI, inklusive pyelonefrit	500 mg	var 8:e timme	1 timme

* 1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion kan övervägas hos patienter med förhöjd njurclearance (särskilt de med kreatininclearance (CrCl) ≥ 150 ml/min) och/eller vid infektioner med icke-fermenterande gramnegativa patogener (såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp.). Denna dosregim bygger på PK/PD-data (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

** Baserat framförallt på PK/PD-samband kan en 4-timmars infusionstid vara att föredra vid infektioner orsakade av patogener med nedsatt känslighet (se avsnitt 5.1). Denna doseringsregim bör även beaktas vid speciellt allvarliga infektioner.

Behandlingslängd

Vanlig behandlingslängd för en doripenemkur sträcker sig från 5–14 dagar, och den bestäms av infektionens svårighetsgrad, lokalisation, infekterande patogen samt det kliniska behandlingssvaret. Den vanliga behandlingstiden för patienter med nosokomial pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni är 10 till 14 dagar och är ofta i det övre intervallet för patienter infekterade med icke-fermenterande gramnegativa patogener (såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp.) (se avsnitt 5.1).

Doripenem gavs i upp till 14 dagar i kliniska studier, men säkerheten vid längre behandlingstider har

inte fastställts. Efter påbörjad behandling med intravenöst doripenem är det, så snart klinisk förbättring har konstaterats, möjligt att göra ett byte till lämplig oral terapi för att fullfölja behandlingen.

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom i fall med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion* nedan och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (dvs. med kreatininclearance (CrCl) > 50 till ≤ 80 ml/min) krävs ingen dosjustering.

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl ≥ 30 till ≤ 50 ml/min) skall doripenem ges i dosen 250 mg var 8:e timme (se avsnitt 6.6). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) skall doripenem ges i dosen 250 mg var 12:e timme (se avsnitt 6.6). Hos patienter som förskrivs 1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion, bör dosen justeras på liknande sätt (måttligt nedsatt njurfunktion: 500 mg var 8:e timme, gravt nedsatt njurfunktion: 500 mg var 12:e timme).

På grund av begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering för doripenem och dess metabolit (doripenem-M-1), skall Doribax användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Dialyspatienter

Doserings- och administreringsrekommendationer för Doribax till patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder redovisas i nedanstående tabell:

CRRT-behandling	Glomerulär filtrationshastighet	Dos	Frekvens	Infusionstid ^{a,b}	Mål att uppnå (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L

CRRT: kontinuerliga dialysmetoder; CVVH: kontinuerlig veno-venös hemofiltration; CVVHDF: kontinuerlig veno-venös hemodiafiltration; MIC: minsta hämmande koncentration

^a För patienter med akut njurinsufficiens som behandlas med CRRT krävs en infusionstid på 4 timmar med hänsyn till eventuella öknings av icke-renalt karbapenemclearance hos patienter med akut njurinsufficiens

^b Patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning som behandlas med CRRT kan antingen behandlas med 1-timmars eller 4-timmars infusion. Baserat huvudsakligen på PK/PD-övervägande kan en 4-timmars infusion vara mer lämplig för att maximera den procentuella tiden under doseringsintervallet under vilken plasmakoncentrationen av doripenem överskrider den minsta hämmande koncentrationen ($\%T > MIC$), (se avsnitt 5.1).

Doseringsrekommendationer för patogener med MIC > 1 mg/L har inte fastställts för kontinuerliga dialysmetoder på grund av ackumulationsrisken för doripenem och metaboliten doripenem-M-1 (se avsnitt 4.4 och 5.2). Noggrann monitorering av biverkningar rekommenderas för patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder p.g.a. begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering av doripenem-M-1-metaboliten (se avsnitt 4.4).

Det finns otillräckligt med information för att rekommendationer skall kunna ges i fråga om dosjustering för patienter som behandlas med andra dialysformer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Doribax för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Doribax skall beredas och därefter spädas vidare (se avsnitt 6.6) innan det ges som intravenös infusion under 1 eller 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen

Överkänslighet mot något annat karbapenemantibiotikum

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Generellt

Valet av doripenem för att behandla en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten i att använda ett karbapenemantibiotikum baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.

Val av antibiotikum och dos bör ske efter noggrant övervägande vid behandling av patienter med sent debuterande ventilatorassocierad pneumoni (> 5 dagar sjukhusvistelse) och i andra nosokomiala pneumonifall där patogener med nedsatt känslighet misstänks eller bekräftas, såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp. (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat vid misstänkt eller bevisad inblandning av *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner inom de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga, och i vissa fall dödliga, överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har förekommit hos patienter som behandlats med betalaktamantibiotika. Innan behandling med Doribax påbörjas skall det noga säkerställas om patienten tidigare drabbats av överkänslighetsreaktioner mot andra aktiva substanser inom denna läkemedelsklass eller mot betalaktamantibiotika. Doribax skall användas med försiktighet till patienter med sådana reaktioner i anamnesen. Skulle en överkänslighetsreaktion mot doripenem uppträda skall medlet sättas ut omedelbart och lämpliga åtgärder vidtas. Vid allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) krävs att akut behandling sätts in omedelbart.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats under behandling med karbapenemer inklusive doripenem (se avsnitt 4.8). Krampanfall i kliniska studier med doripenem förekom oftast hos de med tidigare existerande störningar i det centrala nervsystemet (t.ex. stroke eller krampanfall i anamnesen), nedsatt njurfunktion och vid doser högre än 500 mg.

Pseudomembranös kolit

Pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats för Doribax och kan i svårighetsgrad variera från lindrig till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter behandling med Doribax (se avsnitt 4.8).

Överväxt av icke-känsliga bakterier

Tillförsel av doripenem, liksom av andra antibiotika, har kunnat sättas i samband med uppträdande och selektion av stammar med nedsatt känslighet. Patienterna skall följas noga under behandlingen. Om en superinfektion uppträder skall lämpliga åtgärder vidtas. Långvarig användning av Doribax skall undvikas.

Läkemedelsinteraktion med valproinsyra

Samtidig behandling med doripenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Pneumonit vid inhalation

När Doribax i studiesyfte har administrerats via inhalation har pneumonit förekommit. Därför skall doripenem inte administreras på detta sätt.

Kontinuerliga dialysmetoder

Exponeringen av metaboliten doripenem-M-1 hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder kan ökas till nivåer, för vilka säkerhetsdata *in vivo* saknas för närvarande. Metaboliten saknar avsedd farmakologisk aktivitet men andra möjliga farmakologiska effekter är okända. Noggrann monitorering av biverkningar är därför rekommenderad (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Beskrivning av patientpopulationen i kliniska studier

I två kliniska studier av patienter med nosokomial pneumoni (N=979) hade 60 % av de kliniskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienterna ventilatorassocierad pneumoni (VAP). Av dessa hade 50 % sent debuterande VAP (definierat som VAP med debut efter fem dagars mekanisk ventilation), 54 % hade en APACHE II-score > 15 (APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) och 32 % fick samtidig behandling med aminoglykosider (76 % i mer än 3 dagar).

I två kliniska studier av patienter med komplicerade intraabdominella infektioner (N=962) var appendix den vanligaste anatomiska lokaliseringen av infektionen (62 %) hos mikrobiologiskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienter. Av dessa hade 51 % generaliserad peritonit då behandlingen inleddes. Andra infektionskällor var kolonperforation (20 %), komplicerad kolecystit (5 %) och infektioner med andra lokaliseringar (14 %). 11 % hade en APACHE II-score > 10; 9,5 % hade postoperativa infektioner, 27 % hade en eller flera intraabdominella abscesser och 4 % hade samtidig bakteriemi då behandlingen inleddes.

I två kliniska studier av patienter med komplicerade urinvägsinfektioner (N=1 179) hade 52 % av de mikrobiologiskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienterna komplicerade nedre urinvägsinfektioner, och 48 % hade pyelonefrit, vilken i 16 % av fallen var komplicerad. Sammantaget hade 54 % av patienterna en komplicerande faktor, 9 % hade samtidig bakteriemi och 23 % var infekterade med en levofloxacinresistent urinvägspatogen då behandlingen inleddes.

Erfarenheten från svårt immunkomprometterade patienter som får immunsuppressiv behandling, liksom från patienter med svår neutropeni, är begränsad eftersom denna population har exkluderats från fas III-studierna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doripenem genomgår liten till ingen cytokrom P450-medierad (CYP450) metabolism. Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte att doripenem skall hämma eller inducera aktivitet hos CYP450. Därför är inga CYP450-relaterade läkemedelsinteraktioner att förvänta (se avsnitt 5.2).

Det har visats att samtidig administrering av doripenem och valproinsyra signifikant minskar nivån av valproinsyra i serum till nivåer under det terapeutiska intervallet. Den minskade nivån av valproinsyra kan leda till otillfredsställande anfallskontroll. I en interaktionsstudie minskade serumkoncentrationen av valproinsyra markant (AUC minskade med 63 %) vid samtidig administrering av doripenem och valproinsyra. Interaktionen hade ett snabbt tillslag. Eftersom patienterna endast fick fyra doser av doripenem, kan en fortsatt minskning av nivån av valproinsyra inte uteslutas vid samtidig administrering under längre tid.

Minskning i nivån av valproinsyra har även rapporterats då det getts tillsammans med andra karbapenempreparat, vilket lett till 60-100 % minskning i nivån av valproinsyra på ungefär två dagar. Därför ska alternativ antibakteriell behandling eller antiepileptisk tilläggsbehandling övervägas.

Probenecid konkurrerar med doripenem i fråga om renal tubulär sekretion och minskar njurclearance för doripenem. I en interaktionsstudie ökade genomsnittlig AUC för doripenem med 75 % efter samtidig tillförsel av probenecid. Därför rekommenderas inte samtidig tillförsel av probenecid och Doribax. Interaktion med andra läkemedel som elimineras via renal tubulär sekretion kan inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För doripenem finns begränsat med data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Doribax skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om doripenem utsöndras i bröstmjolk. En studie på råttor har visat att doripenem och dess metabolit överförs till mjölk. Vid ställningstagande till om kvinnan skall fortsätta/sluta amma eller fortsätta/sluta behandlas med Doribax skall såväl nyttan med amning för barnet som nyttan med Doribaxbehandling för kvinnan beaktas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgängliga beträffande potentiella effekter av doripenembehandling på manlig eller kvinnlig fertilitet. Intravenös injektion av doripenem gav inga negativa effekter på den allmänna fertiliteten hos behandlade han- och honrättor eller på postnatal utveckling och fortplantningsförmågan hos avkomman vid doser så höga som 1 g/kg/dag (baserat på AUC, minst motsvarande exponering för människa vid dosen 500 mg administrerad var 8:e timme).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Mot bakgrund av rapporterade biverkningar förväntas inte Doribax påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos 3 142 vuxna patienter (av vilka 1 817 fick Doribax), som var föremål för säkerhetsutvärdering i kliniska prövningar i fas II och III, förekom biverkningar orsakade av Doribax 500 mg, givet var 8:e timme, hos 32 %. Doribaxbehandlingen avbröts på grund av biverkningar hos totalt 0,1 % av patienterna. Biverkningar som ledde till avbrytande av Doribaxbehandling var illamående (0,1 %), diarré (0,1 %), klåda (0,1 %), svampinfektion i vulva (0,1 %), förhöjda leverenzym (0,2 %) och hudutslag (0,2 %). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (10 %), diarré (9 %) och illamående (8 %).

Säkerhetsprofilen hos cirka 500 patienter som fick Doribax 1 g var 8:e timme som en 4 timmars infusion i kliniska fas I, II och III-studier var i överensstämmelse med säkerhetsprofilen för patienter som fick 500 mg var 8:e timme.

Biverkningstabell

Biverkningar som registrerats för Doribax under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som registrerats för Doribax under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen	
Infektioner och infestationer	Vanliga: oral candidos, svampinfektion i vulva
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4) Ingen känd frekvens: anafylaxi (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: huvudvärk Mindre vanliga: krampanfall (se avsnitt 4.4)
Blodkärlet	Vanliga: flebit

Magtarmkanalen	Vanliga: illamående, diarré Mindre vanliga: <i>C. difficile</i> -kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga: förhöjda leverenzymmer
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: klåda, hudutslag Ingen känd frekvens: Toxisk epidermal nekrolys, Steven-Johnsons syndrom

4.9 Överdoser

I en fas I-studie på friska försökspersoner som fick doripenem 2 g infunderat under 1 timme var 8:e timme under 10 till 14 dagar, var förekomsten av hudutslag mycket vanlig (5 av 8 försökspersoner). Utslagen försvann inom 10 dagar efter att administreringen av doripenem avbröts.

I händelse av överdosering skall Doribax sättas ut och allmän understödande behandling ges tills elimination skett via njurarna. Doribax kan avlägsnas genom kontinuerliga dialysmetoder eller hemodialys (se avsnitt 5.2). Det finns dock ingen information att tillgå om användning av någon av metoderna som behandling vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH04

Verkningsmekanism

Doripenem är ett syntetiskt karbapenemantibiotikum.

Doripenem utövar sin baktericida effekt genom att hämma biosyntesen av bakteriernas cellväggar. Doripenem inaktiverar ett flertal essentiella penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av cellväggsyntesen och därpå följande celledöd.

In vitro uppvisade doripenem liten potential för att motverka eller motverkas av andra antibakteriella medel. Additiv aktivitet eller svag synergi med amikacin och levofloxacin har observerats för *Pseudomonas aeruginosa* och för grampositiva bakterier med daptomycin, linezolid, levofloxacin och vankomycin.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

På samma sätt som för andra betalaktamantibiotika är det visat att den tid då plasmakoncentrationen av doripenem överskrider minimum inhibitory concentration (%T>MIC) för den infekterande organismen bäst korrelerar med effekten i prekliniska studier av farmakokinetik/farmakodynamik (PK/PD). Monte Carlo-simuleringar baserade på resultat avseende patogenernas känslighet i avslutade fas III-prövningar och PK-data på populationsnivå visade att målvärdet för %T>MIC på 35 % uppnåddes hos mer än 90 % av patienterna med nosokomial pneumoni, komplicerade urinvägsinfektioner och komplicerade intraabdominella infektioner, oavsett grad av njurfunktion.

Genom att förlänga infusionstiden för doripenem till 4 timmar maximeras %T>MIC för en given dos, och detta utgör grunden för alternativet att ge 4-timmarsinfusioner till patienter med nosokomial pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni. Hos allvarligt sjuka patienter eller hos de med nedsatt immunologiskt svar kan en 4-timmars infusionstid kan vara mer lämplig när MIC för doripenem för den kända eller misstänkta patogenen (patogenerna) har vistas eller tros vara >0,5 mg/l, för att uppnå målet 50 % T > MIC hos minst 95 % av patienterna (se avsnitt 4.2). Monte Carlo-simuleringar gav stöd för användning av 500 mg givet som 4-timmarsinfusion var 8:e timme till patienter med normal njurfunktion i fråga om patogener med MIC för doripenem ≤ 4 mg/l.

Resistensmekanismer

Till de bakteriella resistensmekanismer som påverkar doripenem hör inaktivering av aktiv substans genom karbapenemhydrolyserande enzymer, mutanta eller förvärvade PBP, minskad permeabilitet hos yttermembranet samt aktiv efflux. Doripenem är stabilt mot hydrolys av de flesta betalaktamaser, inklusive penicillinaser och cefalosporinaser producerade av grampositiva och gramnegativa bakterier, med undantag för de relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaserna. Organismer som är resistenta mot andra karbapenemer uppvisar vanligtvis korsresistens mot doripenem.

Meticillinresistenta stafylokocker ska alltid anses vara resistenta mot doripenem. Liksom för andra antibiotika, inklusive karbapenemer, är det visat att doripenem kan selektera fram resistenta bakteriestammar.

Brytpunkter

Följande MIC-brytpunkter har fastställts av the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

Icke artrelaterade	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafylokocker	baseras på brytpunkten för meticillin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. förutom <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokocker	”olämpligt mål”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (otillräcklig evidens)
Anaerober	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för särskilda arter, och lokal information om resistensmönster är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att läkemedlets användbarhet, åtminstone för vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas.

Lokala anhopningar av infektioner orsakade av karbapenemresistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen. Informationen nedan ger endast en ungefärlig orientering i fråga om sannolikheten för att en viss mikroorganism är känslig för doripenem eller inte.

Vanligtvis känsliga arter:

Grampositiva aerober

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (endast meticillinkänsliga stammar)*[^]

Staphylococcus spp. (endast meticillinkänsliga stammar)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegativa aerober

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

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia\$+
*Pseudomonas aeruginosa**

Organismer med nedärvd resistens:

Grampositiva aerobes

Enterococcus faecium

Gramnegativa aerobes

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp

* arter mot vilka aktivitet har visats i kliniska studier

\$ arter som uppvisar naturlig intermediär känslighet

+ arter med > 50 % förvärvad resistens i ett eller flera medlemsländer

^ alla meticillinresistenta stafylokocker skall betraktas som resistenta mot doripenem

Data från kliniska studier

Ventilatorassocierad pneumoni

En studie av 233 patienter med sent debuterande VAP visade inte non-inferiority för en 7-dagars behandling med doripenem (1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion) jämfört med en 10-dagars behandling med imipenem/cilastatin (1 g var 8:e timme som en 1-timmars infusion). Dessutom hade patienterna rätt att få specificerade tilläggsbehandlingar. Studien avbröts i förtid på rekommendation av en oberoende säkerhetskommitté. Det kliniska behandlingssvaret vid slutet av behandlingsbesöken på dag 10 var numeriskt lägre för patienter i doripenem-armen i den primära mikrobiologiska *intent to treat* (MITT)-analysen (45,6 % jämfört med 56,8 %, 95 % CI: -26,3%; 3,8 %) och i den co-primära mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)-analysen (49,1 % [28/57] jämfört med 66,1 % [39/59]), 95 % CI: -34,7 %; 0,8 %). Den totala 28 dagars-mortaliteten av alla orsaker var numeriskt högre för doripenem-behandlade patienter i MITT-analysgruppen (21,5 % jämfört med 14,8 %, 95 % CI: -5,0 %; 18,5 %). Skillnaden i det kliniska behandlingssvaret mellan doripenem jämfört med imipenem/cilastatin var större hos patienter med APACHE score > 15 (16/45 [36%] jämfört med 23/46 [50 %]) och hos patienter infekterade med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] jämfört med 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Medelvärden på $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för doripenem hos friska försökspersoner i de olika studierna, efter administrering av 500 mg under 1 timme, är cirka 23 $\mu\text{g/ml}$ respektive 36 $\mu\text{g.h/ml}$. Medelvärden på $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för doripenem hos friska försökspersoner i de olika studierna, efter administrering av 500 mg respektive 1 g under 4 timmar, är ungefär 8 $\mu\text{g/ml}$ och 17 $\mu\text{g/ml}$, respektive 34 $\mu\text{g.h/ml}$ och 68 $\mu\text{g.h/ml}$. Det sker ingen ackumulering av doripenem efter upprepade intravenösa infusioner på antingen 500 mg eller 1 g, givet var 8:e timme i 7 till 10 dagar till personer med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken för doripenem efter enkeldos, 4 timmars infusion är hos vuxna med cystisk fibros likartad den hos vuxna utan cystisk fibros. Adekvata och välkontrollerade studier för att fastsätta säkerhet och effekt av doripenem hos patienter med cystisk fibros har inte utförts.

Distribution

Doripenems genomsnittliga bindningsgrad till plasmaproteiner var cirka 8,1 %, oberoende av plasmakoncentrationen. Distributionsvolymen vid steady state är cirka 16,8 l, vilket överensstämmer med extracellulärvätskans volym hos människa. Doripenem penetrerar väl in i ett flertal kroppsvätskor och vävnader, exempelvis livmodervävnad, peritonealvätska, prostatavävnad, gallblåsevävnad samt urin.

Metabolism

Doripenems metabolism till en mikrobiologiskt inaktiv ringöppnad metabolit sker främst med hjälp av dehydropeptidas-I. Doripenem genomgår liten till ingen cytokrom P450-medierad (CYP450) metabolism. I *in vitro*-studier har fastställts att doripenem inte hämmar eller inducerar aktivitet hos CYP-isoformerna 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Eliminering

Doripenem elimineras i första hand oförändrat via njurarna. Doripenems genomsnittliga terminala halveringstid i plasma hos friska unga vuxna är cirka 1 timme, och plasmaclearance är cirka 15,9 l/timme. Genomsnittlig njurclearance är 10,3 l/timme. Storleken på detta värde, i kombination med den signifikant minskade elimination av doripenem som ses vid samtidig tillförsel av probenecid, tyder på att doripenem genomgår glomerulär filtration, tubulär sekretion och reabsorption. Hos friska unga vuxna, som fick en engångsdos av 500 mg Doribax, återfanns i urinen 71 % av dosen som oförändrad aktiv substans och 15 % som ringöppnad metabolit. Efter administrering av en engångsdos av 500 mg radioaktivt märkt doripenem till friska unga vuxna återfanns mindre än 1 % av den totala radioaktiviteten i feces. Farmakokinetiken för doripenem är linjär i dosintervallet 500 mg till 2 g när det ges som intravenös infusion under 1 timme och 500 mg till 1 g när det ges som intravenös infusion under 4 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Efter en engångsdos på 500 mg Doribax, ökade AUC för doripenem 1,6 gånger för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 51–79 ml/min); 2,8 gånger för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 31–50 ml/min) och 5,1 gånger för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min), jämfört med åldersmatchade friska försökspersoner med normal njurfunktion ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppnade metaboliten (doripenem-M-1) tros vara avsevärt ökad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med hos friska försökspersoner. Dosjustering krävs för patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Dosjustering för Doribax är nödvändig hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder (se avsnitt 4.2). I en studie där 12 patienter med terminal njursjukdom fick en engångsdos doripenem på 500 mg som 1-timmes i.v. infusion ökades den systemiska exponeringen av doripenem och doripenem-M-1 hos dessa jämfört med friska försökspersoner. Mängden doripenem och doripenem-M-1 som avlägsnats under en 12-timmars CVVH-behandling var omkring 28 % respektive 10 % av dosen, och under en 12-timmars CVVHDF-behandling 21 % respektive 8 % av dosen. Doseringsrekommendationer för patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder utarbetades för att uppnå systemiska exponeringar av doripenem liknande dem hos patienter med normal njurfunktion vilka får doripenem 500 mg som en 1-timmes infusion, för att erhålla doripenemkoncentrationer över minsta hämmande koncentration på 1 mg/ml under minst 35 % av doseringsintervallet, och för att upprätthålla exponeringar av doripenem och doripenem-M-1-metabolit

under de nivåer som observerats med en 1-timmes infusion av 1 g doripenem var 8:e timme till friska försökspersoner. Dessa doseringsrekommendationer härleds från modelleringsdata från patienter med terminal njursjukdom som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder och tar hänsyn till eventuella öknings av icke-renalt karbapenemclearance hos patienter med akut njurinsufficiens jämfört med patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning. Doripenem-M-1 hade en långsam eliminering hos denna patientgrupp och halveringstiden (samt AUC) är inte tillfredställande fastställd. Det kan därför inte uteslutas att erhållen exponering hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder blir högre än uppskattat och därmed högre metabolitexponeringar än dem som observerades med en 1-timmes infusion av 1 g doripenem var 8:e timme hos friska personer. Följderna av ökade metabolitexponeringar *in vivo* är okända eftersom data gällande farmakologisk aktivitet saknas med undantag för antimikrobiell aktivitet (se avsnitt 4.4). Om doripenemdosen överskrider den rekommenderade dosen vid kontinuerliga dialysmetoder ökar den systemiska exponeringen av doripenem-M-1 ännu mer. Den kliniska konsekvensen för en sådan ökad exponering är okänd.

Den systemiska exponeringen för doripenem och doripenem-M-1 är väsentligt förhöjd hos patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys jämfört med friska försökspersoner. I en studie där 6 patienter med terminal njursjukdom fick en engångsdos på 500 mg doripenem som intravenös infusion var mängden doripenem och doripenem-M-1 som avlägsnades under en 4-timmars hemodialysbehandling 46 % respektive 6 % av dosen. Det finns otillräckligt med information för att kunna ge dosjusteringsrekommendationer för patienter som behandlas med intermittent hemodialys eller andra dialysformer än kontinuerliga dialysmetoder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för doripenem hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Då doripenem inte förefaller genomgå metabolism i levern förväntas inte farmakokinetiken för doripenem påverkas av nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ålderns betydelse för doripenems farmakokinetik utvärderades på friska äldre manliga och kvinnliga försökspersoner (ålder 66–84 år). AUC för doripenem ökade med 49 % hos äldre vuxna i förhållande till yngre vuxna. Dessa förändringar kunde i huvudsak tillskrivas åldersrelaterade förändringar av njurfunktionen. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom i fall med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Kön

Hur patientens kön inverkar på doripenems farmakokinetik utvärderades på friska manliga och kvinnliga försökspersoner. AUC för Doripenem var 13 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på kön.

Etnicitet

Hur patientens etnicitet inverkar på doripenems farmakokinetik undersöktes genom en populationsbaserad farmakokinetisk analys. Ingen signifikant skillnad i genomsnittlig clearance av doripenem observerades för olika etniska grupper, varför ingen dosjustering rekommenderas baserat på etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av utformningen av studierna av allmäntoxicitet och skillnader i farmakokinetiken hos djur och människa kunde dock kontinuerlig exponering av djuren inte säkerställas i dessa studier.

Inga reproduktionseffekter observerades i studier utförda på råttor och kanin. Dessa studier har dock begränsad relevans eftersom de utfördes med daglig engångsdosering, vilket resulterade i mindre än en tiondel av den dagliga durationen för doripenemexponeringen för djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.3.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Förvaring av färdigberedd lösning: Vid beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, kan Doribax suspension i injektionsflaskan förvaras i upp till 1 timme vid högst 30°C innan den överförs till och späds i infusionspåsen.

Efter spädning i infusionspåsen skall Doribax infusion som förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp användas i enlighet med tidsangivelserna i nedanstående tabell:

Tidpunkter då beredning, spädning och infusion måste vara avslutade för Doribax infusionslösning

Infusionslösning	Lösning förvarad vid rumstemperatur	Lösning förvarad i kylskåp (2°C-8°C)
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	72 timmar*
+ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	4 timmar	24 timmar*

* När infusionslösningen väl har tagits ut ur kylskåpet skall infusionen vara avslutad inom ramen för stabilitetstiden i rumstemperatur, förutsatt att den totala tiden i kylskåp, tiden för att uppnå rumstemperatur och infusionstiden inte överskrider stabilitetstiden i kylskåp.

+ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning skall inte användas för infusioner som pågår längre än 1 timme.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för de tider och lösningar som framgår av ovanstående tabell.

Från mikrobiologisk synpunkt skall läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som har ansvar för förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredningen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och som infusionslösning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 20 ml av genomskinligt typ I-glas.

Läkemedlet är förpackat i kartonger innehållande 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Doribax skall beredas och därefter spädas vidare innan det ges som infusion.

Beredning av en 250 mg-dos infusionsvätska, lösning genom att använda en injektionsflaska innehållande 250 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 250 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 50 ml eller 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett. Infundera all denna lösning för att tillföra en 250 mg-dos av doripenem.

Utseendet hos Doribax infusionsvätska, lösning kan variera från en klar, färglös lösning till en lösning som är klar och svagt gul. Färgvariationer inom det beskrivna området påverkar inte läkemedlets effekt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/467/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doribax 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 500 mg doripenem.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska)

Vitt till svagt gulaktigt benvitt kristallint pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doribax är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Nosokomial pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade urinvägsinfektioner

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos och administrering för respektive infektion framgår av nedanstående tabell:

Infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid
Nosokomial pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g*	var 8:e timme	1 eller 4 timmar**
Komplicerad intraabdominell infektion	500 mg	var 8:e timme	1 timme
Komplicerad UVI, inklusive pyelonefrit	500 mg	var 8:e timme	1 timme

* 1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion kan övervägas hos patienter med förhöjd njurclearance (särskilt de med kreatininclearance (CrCl) ≥ 150 ml/min) och/eller vid infektioner med icke-fermenterande gramnegativa patogener (såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp.). Denna dosregim bygger på PK/PD-data (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

** Baserat framförallt på PK/PD-samband kan en 4-timmars infusionstid vara att föredra vid infektioner orsakade av patogener med nedsatt känslighet (se avsnitt 5.1). Denna doseringsregim bör även beaktas vid speciellt allvarliga infektioner.

Behandlingslängd

Vanlig behandlingslängd för en doripenemkur sträcker sig från 5–14 dagar, och den bestäms av infektionens svårighetsgrad, lokalisering, infekterande patogen samt det kliniska behandlingssvaret. Den vanliga behandlingstiden för patienter med nosokomial pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni är 10 till 14 dagar och är ofta i det övre intervallet för patienter infekterade med icke-fermenterande gramnegativa patogener (såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp.) (se avsnitt 5.1).

Doripenem gavs i upp till 14 dagar i kliniska studier, men säkerheten vid längre behandlingstider har

inte fastställts. Efter påbörjad behandling med intravenöst doripenem är det, så snart klinisk förbättring har konstaterats, möjligt att göra ett byte till lämplig oral terapi för att fullfölja behandlingen.

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom i fall med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion* nedan och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (dvs. med kreatininclearance (CrCl) > 50 till ≤ 80 ml/min) krävs ingen dosjustering.

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl ≥ 30 till ≤ 50 ml/min) skall doripenem ges i dosen 250 mg var 8:e timme (se avsnitt 6.6). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) skall doripenem ges i dosen 250 mg var 12:e timme (se avsnitt 6.6). Hos patienter som förskrivs 1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion, bör dosen justeras på liknande sätt (måttligt nedsatt njurfunktion: 500 mg var 8:e timme, gravt nedsatt njurfunktion: 500 mg var 12:e timme).

På grund av begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering för doripenem och dess metabolit (doripenem-M-1), skall Doribax användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Dialyspatienter

Doserings- och administreringsrekommendationer för Doribax till patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder redovisas i nedanstående tabell:

CRRT-behandling	Glomerulär filtrationshastighet	Dos	Frekvens	Infusionstid ^{a,b}	Mål att uppnå (MIC)
CVVH	≤ 30 ml/min	250 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L
CVVHDF	< 5 ml/min	250 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L
CVVHDF	5-30 ml/min	500 mg	var 12:e timme	4 timmar	≤ 1 mg/L

CRRT: kontinuerliga dialysmetoder; CVVH: kontinuerlig veno-venös hemofiltration; CVVHDF: kontinuerlig veno-venös hemodiafiltration; MIC: minsta hämmande koncentration

^a För patienter med akut njurinsufficiens som behandlas med CRRT krävs en infusionstid på 4 timmar med hänsyn till eventuella öknings av icke-renalt karbapenemclearance hos patienter med akut njurinsufficiens

^b Patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning som behandlas med CRRT kan antingen behandlas med 1-timmes eller 4-timmars infusion. Baserat huvudsakligen på PK/PD-övervägande kan en 4-timmars infusion vara mer lämplig för att maximera den procentuella tiden under doseringsintervallet under vilken plasmakoncentrationen av doripenem överskrider den minsta hämmande koncentrationen ($\%T > MIC$), (se avsnitt 5.1).

Doseringsrekommendationer för patogener med MIC > 1 mg/L har inte fastställts för kontinuerliga dialysmetoder på grund av ackumulationsrisken för doripenem och metaboliten doripenem-M-1 (se avsnitt 4.4 och 5.2). Noggrann monitorering av biverkningar rekommenderas för patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder p.g.a. begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering av doripenem-M-1-metaboliten (se avsnitt 4.4).

Det finns otillräckligt med information för att rekommendationer skall kunna ges i fråga om dosjustering för patienter som behandlas med andra dialysformer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Doribax för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Doribax skall beredas och därefter spädas vidare (se avsnitt 6.6) innan det ges som intravenös infusion

under 1 eller 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen

Överkänslighet mot något annat karbapenemantibiotikum

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Generellt

Valet av doripenem för att behandla en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten i att använda ett karbapenemantibiotikum baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.

Val av antibiotikum och dos bör ske efter noggrant övervägande vid behandling av patienter med sent debuterande ventilatorassocierad pneumoni (> 5 dagar sjukhusvistelse) och i andra nosokomiala pneumonifall där patogener med nedsatt känslighet misstänks eller bekräftas, såsom *Pseudomonas* spp. och *Acinetobacter* spp. (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat vid misstänkt eller bevisad inblandning av *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner inom de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga, och i vissa fall dödliga, överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har förekommit hos patienter som behandlats med betalaktamantibiotika. Innan behandling med Doribax påbörjas skall det noga säkerställas om patienten tidigare drabbats av överkänslighetsreaktioner mot andra aktiva substanser inom denna läkemedelsklass eller mot betalaktamantibiotika. Doribax skall användas med försiktighet till patienter med sådana reaktioner i anamnesen. Skulle en överkänslighetsreaktion mot doripenem uppträda skall medlet sättas ut omedelbart och lämpliga åtgärder vidtas. Vid allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) krävs att akut behandling sätts in omedelbart.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats under behandling med karbapenemer inklusive doripenem (se avsnitt 4.8). Krampanfall i kliniska studier med doripenem förekom oftast hos de med tidigare existerande störningar i det centrala nervsystemet (t.ex. stroke eller krampanfall i anamnesen), nedsatt njurfunktion och vid doser högre än 500 mg.

Pseudomembranös kolit

Pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats för Doribax och kan i svårighetsgrad variera från lindrig till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter behandling med Doribax (se avsnitt 4.8).

Överväxt av icke-känsliga bakterier

Tillförsel av doripenem, liksom av andra antibiotika, har kunnat sättas i samband med uppträdande och selektion av stammar med nedsatt känslighet. Patienterna skall följas noga under behandlingen. Om en superinfektion uppträder skall lämpliga åtgärder vidtas. Långvarig användning av Doribax skall undvikas.

Läkemedelsinteraktion med valproinsyra

Samtidig behandling med doripenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Pneumonit vid inhalation

När Doribax i studiesyfte har administrerats via inhalation har pneumonit förekommit. Därför skall

doripenem inte administreras på detta sätt.

Kontinuerliga dialysmetoder

Exponeringen av metaboliten doripenem-M-1 hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder kan ökas till nivåer, för vilka säkerhetsdata *in vivo* saknas för närvarande. Metaboliten saknar avsedd farmakologisk aktivitet men andra möjliga farmakologiska effekter är okända. Noggrann monitorering av biverkningar är därför rekommenderad (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Beskrivning av patientpopulationen i kliniska studier

I två kliniska studier av patienter med nosokomial pneumoni (N=979) hade 60 % av de kliniskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienterna ventilatorassocierad pneumoni (VAP). Av dessa hade 50 % sent debuterande VAP (definierat som VAP med debut efter fem dagars mekanisk ventilation), 54 % hade en APACHE II-score > 15 (APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) och 32 % fick samtidig behandling med aminoglykosider (76 % i mer än 3 dagar).

I två kliniska studier av patienter med komplicerade intraabdominella infektioner (N=962) var appendix den vanligaste anatomiska lokaliseringen av infektionen (62 %) hos mikrobiologiskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienter. Av dessa hade 51 % generaliserad peritonit då behandlingen inleddes. Andra infektionskällor var kolonperforation (20 %), komplicerad kolecystit (5 %) och infektioner med andra lokaliseringar (14 %). 11 % hade en APACHE II-score > 10; 9,5 % hade postoperativa infektioner, 27 % hade en eller flera intraabdominella abscesser och 4 % hade samtidig bakteriemi då behandlingen inleddes.

I två kliniska studier av patienter med komplicerade urinvägsinfektioner (N=1 179) hade 52 % av de mikrobiologiskt utvärderbara Doribaxbehandlade patienterna komplicerade nedre urinvägsinfektioner, och 48 % hade pyelonefrit, vilken i 16 % av fallen var komplicerad. Sammantaget hade 54 % av patienterna en komplicerande faktor, 9 % hade samtidig bakteriemi och 23 % var infekterade med en levofloxacinresistent urinvägspatogen då behandlingen inleddes.

Erfarenheten från svårt immunkomprometterade patienter som får immunsuppressiv behandling, liksom från patienter med svår neutropeni, är begränsad eftersom denna population har exkluderats från fas III-studierna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doripenem genomgår liten till ingen cytokrom P450-medierad (CYP450) metabolism. Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte att doripenem skall hämma eller inducera aktivitet hos CYP450. Därför är inga CYP450-relaterade läkemedelsinteraktioner att förvänta (se avsnitt 5.2).

Det har visats att samtidig administrering av doripenem och valproinsyra signifikant minskar nivån av valproinsyra i serum till nivåer under det terapeutiska intervallet. Den minskade nivån av valproinsyra kan leda till otillfredsställande anfallskontroll. I en interaktionsstudie minskade serumkoncentrationen av valproinsyra markant (AUC minskade med 63 %) vid samtidig administrering av doripenem och valproinsyra. Interaktionen hade ett snabbt tillslag. Eftersom patienterna endast fick fyra doser av doripenem, kan en fortsatt minskning av nivån av valproinsyra inte uteslutas vid samtidig administrering under längre tid.

Minskning i nivån av valproinsyra har även rapporterats då det getts tillsammans med andra karbapenempreparat, vilket lett till 60-100 % minskning i nivån av valproinsyra på ungefär två dagar. Därför ska alternativ antibakteriell behandling eller antiepileptisk tilläggsbehandling övervägas.

Probenecid konkurrerar med doripenem i fråga om renal tubulär sekretion och minskar njurclearance för doripenem. I en interaktionsstudie ökade genomsnittlig AUC för doripenem med 75 % efter samtidig tillförsel av probenecid. Därför rekommenderas inte samtidig tillförsel av probenecid och Doribax. Interaktion med andra läkemedel som elimineras via renal tubulär sekretion kan inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För doripenem finns begränsat med data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Doribax skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om doripenem utsöndras i bröstmjölk. En studie på råttor har visat att doripenem och dess metabolit överförs till mjölk. Vid ställningstagande till om kvinnan skall fortsätta/sluta amma eller fortsätta/sluta behandlas med Doribax skall såväl nyttan med amning för barnet som nyttan med Doribaxbehandling för kvinnan beaktas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgängliga beträffande potentiella effekter av doripenembehandling på manlig eller kvinnlig fertilitet. Intravenös injektion av doripenem gav inga negativa effekter på den allmänna fertiliteten hos behandlade han- och honrättor eller på postnatal utveckling och fortplantningsförmågan hos avkomman vid doser så höga som 1 g/kg/dag (baserat på AUC, minst motsvarande exponering för människa vid dosen 500 mg administrerad var 8:e timme).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Mot bakgrund av rapporterade biverkningar förväntas inte Doribax påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos 3 142 vuxna patienter (av vilka 1 817 fick Doribax), som var föremål för säkerhetsutvärdering i kliniska prövningar i fas II och III, förekom biverkningar orsakade av Doribax 500 mg, givet var 8:e timme, hos 32 %. Doribaxbehandlingen avbröts på grund av biverkningar hos totalt 0,1 % av patienterna. Biverkningar som ledde till avbrytande av Doribaxbehandling var illamående (0,1 %), diarré (0,1 %), klåda (0,1 %), svampinfektion i vulva (0,1 %), förhöjda leverenzym (0,2 %) och hudutslag (0,2 %). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (10 %), diarré (9 %) och illamående (8 %).

Säkerhetsprofilen hos cirka 500 patienter som fick Doribax 1 g var 8:e timme som en 4 timmars infusion i kliniska fas I, II och III-studier var i överensstämmelse med säkerhetsprofilen för patienter som fick 500 mg var 8:e timme.

Biverkningstabell

Biverkningar som registrerats för Doribax under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som registrerats för Doribax under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen	
Infektioner och infestationer	Vanliga: oral candidos, svampinfektion i vulva
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4) Ingen känd frekvens: anafylaxi (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: huvudvärk Mindre vanliga: krampanfall (se avsnitt 4.4)

Blodkärl	Vanliga: flebit
Magtarmkanalen	Vanliga: illamående, diarré Mindre vanliga: <i>C. difficile</i> -kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga: förhöjda leverenzym
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: klåda, hudutslag Ingen känd frekvens: Toxisk epidermal nekrolys, Steven-Johnsons syndrom

4.9 Överdoser

I en fas I-studie på friska försökspersoner som fick doripenem 2 g infunderat under 1 timme var 8:e timme under 10 till 14 dagar, var förekomsten av hudutslag mycket vanlig (5 av 8 försökspersoner). Utslagen försvann inom 10 dagar efter att administreringen av doripenem avbröts.

I händelse av överdosering skall Doribax sättas ut och allmän understödande behandling ges tills elimination skett via njurarna. Doribax kan avlägsnas genom kontinuerliga dialysmetoder eller hemodialys (se avsnitt 5.2). Det finns dock ingen information att tillgå om användning av någon av metoderna som behandling vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH04

Verkningsmekanism

Doripenem är ett syntetiskt karbapenemantibiotikum.

Doripenem utövar sin baktericida effekt genom att hämma biosyntesen av bakteriernas cellväggar. Doripenem inaktiverar ett flertal essentiella penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av cellväggsyntesen och därpå följande celldöd.

In vitro uppvisade doripenem liten potential för att motverka eller motverkas av andra antibakteriella medel. Additiv aktivitet eller svag synergi med amikacin och levofloxacin har observerats för *Pseudomonas aeruginosa* och för grampositiva bakterier med daptomycin, linezolid, levofloxacin och vankomycin.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

På samma sätt som för andra betalaktamantibiotika är det visat att den tid då plasmakoncentrationen av doripenem överskrider minimum inhibitory concentration (%T>MIC) för den infekterande organismen bäst korrelerar med effekten i prekliniska studier av farmakokinetik/farmakodynamik (PK/PD). Monte Carlo-simuleringar baserade på resultat avseende patogenernas känslighet i avslutade fas III-prövningar och PK-data på populationsnivå visade att målvärdet för %T>MIC på 35 % uppnåddes hos mer än 90 % av patienterna med nosokomial pneumoni, komplicerade urinvägsinfektioner och komplicerade intraabdominella infektioner, oavsett grad av njurfunktion.

Genom att förlänga infusionstiden för doripenem till 4 timmar maximeras %T>MIC för en given dos, och detta utgör grunden för alternativet att ge 4-timmarsinfusioner till patienter med nosokomial pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni. Hos allvarligt sjuka patienter eller hos de med nedsatt immunologiskt svar kan en 4-timmars infusionstid kan vara mer lämplig när MIC för doripenem för den kända eller misstänkta patogenen (patogenerna) har vistas eller tros vara >0,5 mg/l, för att uppnå målet 50 % T > MIC hos minst 95 % av patienterna (se avsnitt 4.2). Monte Carlo-simuleringar gav stöd för användning av 500 mg givet som 4-timmarsinfusion var 8:e timme till patienter med normal njurfunktion i fråga om patogener med MIC för doripenem ≤ 4 mg/l.

Resistensmekanismer

Till de bakteriella resistensmekanismer som påverkar doripenem hör inaktivering av aktiv substans genom karbapenemhydrolyserande enzymer, mutanta eller förvärvade PBP, minskad permeabilitet hos yttermembranet samt aktiv efflux. Doripenem är stabilt mot hydrolys av de flesta betalaktamaser, inklusive penicillinaser och cefalosporinaser producerade av grampositiva och gramnegativa bakterier, med undantag för de relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaserna. Organismer som är resistenta mot andra karbapenemer uppvisar vanligtvis korsresistens mot doripenem.

Meticillinresistenta stafylokocker ska alltid anses vara resistenta mot doripenem. Liksom för andra antibiotika, inklusive karbapenemer, är det visat att doripenem kan selektera fram resistenta bakteriestammar.

Brytpunkter

Följande MIC-brytpunkter har fastställts av the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

Icke artrelaterade	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafylokocker	baseras på brytpunkten för meticillin
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. förutom <i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>S. pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
Enterokocker	”olämpligt mål”
<i>Haemophilus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (otillräcklig evidens)
Anaerober	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ och $R > 1 \text{ mg/l}$

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för särskilda arter, och lokal information om resistensmönster är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att läkemedlets användbarhet, åtminstone för vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas.

Lokala anhopningar av infektioner orsakade av karbapenemresistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen. Informationen nedan ger endast en ungefärlig orientering i fråga om sannolikheten för att en viss mikroorganism är känslig för doripenem eller inte.

Vanligtvis känsliga arter:

Grampositiva aerober

*Enterococcus faecalis**^s

Staphylococcus aureus (endast meticillinkänsliga stammar)*[^]

Staphylococcus spp. (endast meticillinkänsliga stammar)*[^]

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus spp.

Gramnegativa aerober

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.

Anaerobier

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

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia\$+
*Pseudomonas aeruginosa**

Organismer med nedärvd resistens:

Grampositiva aerobier

Enterococcus faecium

Gramnegativa aerobier

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp

* arter mot vilka aktivitet har visats i kliniska studier

\$ arter som uppvisar naturlig intermediär känslighet

+ arter med > 50 % förvärvad resistens i ett eller flera medlemsländer

^ alla meticillinresistenta stafylokocker skall betraktas som resistenta mot doripenem

Data från kliniska studier

Ventilatorassocierad pneumoni

En studie av 233 patienter med sent debuterande VAP visade inte non-inferiority för en 7-dagars behandling med doripenem (1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion) jämfört med en 10-dagars behandling med imipenem/cilastatin (1 g var 8:e timme som en 1-timmes infusion). Dessutom hade patienterna rätt att få specificerade tilläggsbehandlingar. Studien avbröts i förtid på rekommendation av en oberoende säkerhetskommitté. Det kliniska behandlingssvaret vid slutet av behandlingsbesöken på dag 10 var numeriskt lägre för patienter i doripenem-armen i den primära mikrobiologiska *intent to treat* (MITT)-analysen (45,6 % jämfört med 56,8 %, 95 % CI: -26,3%; 3,8 %) och i den co-primära mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)-analysen (49,1 % [28/57] jämfört med 66,1 % [39/59]), 95 % CI: -34,7 %; 0,8 %). Den totala 28 dagars-mortaliteten av alla orsaker var numeriskt högre för doripenem-behandlade patienter i MITT-analysgruppen (21,5 % jämfört med 14,8 %, 95 % CI: -5,0 %; 18,5 %). Skillnaden i det kliniska behandlingssvaret mellan doripenem jämfört med imipenem/cilastatin var större hos patienter med APACHE score > 15 (16/45 [36%] jämfört med 23/46 [50 %]) och hos patienter infekterade med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] jämfört med 6/10 [60 %]).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Medelvärden på $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för doripenem hos friska försökspersoner i de olika studierna, efter administrering av 500 mg under 1 timme, är cirka 23 µg/ml respektive 36 µg.h/ml. Medelvärden på $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för doripenem hos friska försökspersoner i de olika studierna, efter administrering av 500 mg respektive 1 g under 4 timmar, är ungefär 8 µg/ml och 17 µg/ml, respektive 34 µg.h/ml och 68 µg.h/ml. Det sker ingen ackumulering av doripenem efter upprepade intravenösa infusioner på antingen 500 mg eller 1 g, givet var 8:e timme i 7 till 10 dagar till personer med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken för doripenem efter enkeldos, 4 timmars infusion är hos vuxna med cystisk fibros likartad den hos vuxna utan cystisk fibros. Adekvata och välkontrollerade studier för att fastsätta säkerhet och effekt av doripenem hos patienter med cystisk fibros har inte utförts.

Distribution

Doripenems genomsnittliga bindningsgrad till plasmaproteiner var cirka 8,1 %, oberoende av plasmakoncentrationen. Distributionsvolymen vid steady state är cirka 16,8 l, vilket överensstämmer med extracellulärvätskans volym hos människa. Doripenem penetrerar väl in i ett flertal kroppsvätskor och vävnader, exempelvis livmodervävnad, peritonealvätska, prostatavävnad, gallblåsevävnad samt urin.

Metabolism

Doripenems metabolism till en mikrobiologiskt inaktiv ringöppnad metabolit sker främst med hjälp av dehydropeptidas-I. Doripenem genomgår liten till ingen cytokrom P450-medierad (CYP450) metabolism. I *in vitro*-studier har fastställts att doripenem inte hämmar eller inducerar aktivitet hos CYP-isoformerna 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Eliminering

Doripenem elimineras i första hand oförändrat via njurarna. Doripenems genomsnittliga terminala halveringstid i plasma hos friska unga vuxna är cirka 1 timme, och plasmaclearance är cirka 15,9 l/timme. Genomsnittlig njurclearance är 10,3 l/timme. Storleken på detta värde, i kombination med den signifikant minskade elimination av doripenem som ses vid samtidig tillförsel av probenecid, tyder på att doripenem genomgår glomerulär filtration, tubulär sekretion och reabsorption. Hos friska unga vuxna, som fick en engångsdos av 500 mg Doribax, återfanns i urinen 71 % av dosen som oförändrad aktiv substans och 15 % som ringöppnad metabolit. Efter administrering av en engångsdos av 500 mg radioaktivt märkt doripenem till friska unga vuxna återfanns mindre än 1 % av den totala radioaktiviteten i feces. Farmakokinetiken för doripenem är linjär i dosintervallet 500 mg till 2 g när det ges som intravenös infusion under 1 timme och 500 mg till 1 g när det ges som intravenös infusion under 4 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Efter en engångsdos på 500 mg Doribax, ökade AUC för doripenem 1,6 gånger för patienter med lätt nedsatt njurfunktion ($CrCl$ 51–79 ml/min); 2,8 gånger för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($CrCl$ 31–50 ml/min) och 5,1 gånger för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($CrCl \leq 30$ ml/min), jämfört med åldersmatchade friska försökspersoner med normal njurfunktion ($CrCl > 80$ ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppnade metaboliten (doripenem-M-1) tros vara avsevärt ökad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med hos friska försökspersoner. Dosjustering krävs för patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Dosjustering för Doribax är nödvändig hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder (se avsnitt 4.2). I en studie där 12 patienter med terminal njursjukdom fick en engångsdos doripenem på 500 mg som 1-timmes i.v. infusion ökades den systemiska exponeringen av doripenem och doripenem-M-1 hos dessa jämfört med friska försökspersoner. Mängden doripenem och doripenem-M-1 som avlägsnats under en 12-timmars CVVH-behandling var omkring 28 % respektive 10 % av dosen, och under en 12-timmars CVVHDF-behandling 21 % respektive 8 % av dosen. Doseringsrekommendationer för patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder utarbetades för att uppnå systemiska exponeringar av doripenem liknande dem hos patienter med normal njurfunktion vilka får doripenem 500 mg som en 1-timmes infusion, för att erhålla doripenemkoncentrationer över minsta hämmande koncentration på 1 mg/ml under minst 35 % av

doseringsintervallet, och för att upprätthålla exponeringar av doripenem och doripenem-M-1-metabolit under de nivåer som observerats med en 1-timmes infusion av 1 g doripenem var 8:e timme till friska försökspersoner. Dessa doseringsrekommendationer härleds från modelleringsdata från patienter med terminal njursjukdom som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder och tar hänsyn till eventuella ökningar av icke-renalt karbapenemclearance hos patienter med akut njurinsufficiens jämfört med patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning. Doripenem-M-1 hade en långsam eliminering hos denna patientgrupp och halveringstiden (samt AUC) är inte tillfredställande fastställd. Det kan därför inte uteslutas att erhållen exponering hos patienter som behandlas med kontinuerliga dialysmetoder blir högre än uppskattat och därmed högre metabolitexponeringar än dem som observerades med en 1-timmes infusion av 1 g doripenem var 8:e timme hos friska personer. Följderna av ökade metabolitexponeringar *in vivo* är okända eftersom data gällande farmakologisk aktivitet saknas med undantag för antimikrobiell aktivitet (se avsnitt 4.4). Om doripenemdosen överskrider den rekommenderade dosen vid kontinuerliga dialysmetoder ökar den systemiska exponeringen av doripenem-M-1 ännu mer. Den kliniska konsekvensen för en sådan ökad exponering är okänd.

Den systemiska exponeringen för doripenem och doripenem-M-1 är väsentligt förhöjd hos patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys jämfört med friska försökspersoner. I en studie där 6 patienter med terminal njursjukdom fick en engångsdos på 500 mg doripenem som intravenös infusion var mängden doripenem och doripenem-M-1 som avlägsnades under en 4-timmars hemodialysbehandling 46 % respektive 6 % av dosen. Det finns otillräckligt med information för att kunna ge dosjusteringsrekommendationer för patienter som behandlas med intermittent hemodialys eller andra dialysformer än kontinuerliga dialysmetoder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för doripenem hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Då doripenem inte förefaller genomgå metabolism i levern förväntas inte farmakokinetiken för doripenem påverkas av nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ålderns betydelse för doripenems farmakokinetik utvärderades på friska äldre manliga och kvinnliga försökspersoner (ålder 66–84 år). AUC för doripenem ökade med 49 % hos äldre vuxna i förhållande till yngre vuxna. Dessa förändringar kunde i huvudsak tillskrivas åldersrelaterade förändringar av njurfunktionen. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom i fall med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Kön

Hur patientens kön inverkar på doripenems farmakokinetik utvärderades på friska manliga och kvinnliga försökspersoner. AUC för Doripenem var 13 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på kön.

Etnicitet

Hur patientens etnicitet inverkar på doripenems farmakokinetik undersöktes genom en populationsbaserad farmakokinetisk analys. Ingen signifikant skillnad i genomsnittlig clearance av doripenem observerades för olika etniska grupper, varför ingen dosjustering rekommenderas baserat på etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av utformningen av studierna av allmäntoxicitet och skillnader i farmakokinetiken hos djur och människa kunde dock kontinuerlig exponering av djuren inte säkerställas i dessa studier.

Inga reproduktionseffekter observerades i studier utförda på råttor och kanin. Dessa studier har dock begränsad relevans eftersom de utfördes med daglig engångsdosering, vilket resulterade i mindre än en tiondel av den dagliga durationen för doripenemexponeringen för djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.3.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Förvaring av färdigberedd lösning: Vid beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, kan Doribax suspension i injektionsflaskan förvaras i upp till 1 timme vid högst 30°C innan den överförs till och späds i infusionspåsen.

Efter spädning i infusionspåsen skall Doribax infusion som förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp användas i enlighet med tidsangivelserna i nedanstående tabell:

Tidpunkter då beredning, spädning och infusion måste vara avslutade för Doribax infusionslösning

Infusionslösning	Lösning förvarad vid rumstemperatur	Lösning förvarad i kylskåp (2°C-8°C)
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	72 timmar*
⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	4 timmar	24 timmar*

* När infusionslösningen väl har tagits ut ur kylskåpet skall infusionen vara avslutad inom ramen för stabilitetstiden i rumstemperatur, förutsatt att den totala tiden i kylskåp, tiden för att uppnå rumstemperatur och infusionstiden inte överskrider stabilitetstiden i kylskåp.

⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning skall inte användas för infusioner som pågår längre än 1 timme.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för de tider och lösningar som framgår av ovanstående tabell.

Från mikrobiologisk synpunkt skall läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som har ansvar för förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredningen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och som infusionslösning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 20 ml av genomskinligt typ I-glas.

Läkemedlet är förpackat i kartonger innehållande 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Doribax skall beredas och därefter spädas vidare innan det ges som infusion.

Beredning av en 500 mg-dos infusionsvätska, lösning, genom att använda en injektionsflaska innehållande 500 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 500 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett. Infundera all denna lösning för att tillföra en 500 mg-dos av doripenem.

Beredning av en 250 mg-dos infusionsvätska, lösning, genom att använda en injektionsflaska innehållande 500 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 500 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett.
4. Avlägsna 55 ml av denna lösning från infusionspåsen och kassera. Infundera all den återstående lösningen för att tillföra en 250 mg-dos av doripenem.

Utseendet hos Doribax infusionsvätska, lösning kan variera från en klar, färglös lösning till en lösning som är klar och svagt gul. Färgvariationer inom det beskrivna området påverkar inte läkemedlets effekt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/467/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutsweg, 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Ej relevant.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Doribax 250 mg pulver till infusionsvätska, lösning
doripenem

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 250 mg doripenem

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/467/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doribax 250 mg pulver till infusionsvätska
doripenem

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg doripenem (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

250 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/467/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Doribax 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning.
doripenem

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 500 mg doripenem.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/467/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Doribax 500 mg pulver till infusionsvätska
doripenem

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg doripenem (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

500 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/08/467/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Doribax 250 mg pulver till infusionsvätska, lösning doripenem

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Doribax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Doribax
3. Hur du använder Doribax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Doribax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Doribax är och vad det används för

Doribax innehåller den aktiva substansen doripenem. Detta läkemedel är ett antibiotikum som verkar genom att döda olika typer av bakterier som orsakar infektioner i olika delar av kroppen.

Doribax används för behandling av vuxna vid följande infektioner:

- Lunginflammation av en typ som man kan smittas av på sjukhus eller i liknande miljöer. Hit hör också sådan lunginflammation som man kan smittas av när man får hjälp med andningen av en maskin (s.k. respirator).
- Komplicerade infektioner i buken.
- Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive njurinfektioner och fall med spridning av infektionen ut i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du använder Doribax

Använd inte Doribax:

- Om du är allergisk mot doripenem.
- Om du är allergisk mot andra antibiotika, såsom penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer (vilka används för att behandla olika typer av infektioner), eftersom du då kan vara allergisk även mot Doribax.

Använd inte detta läkemedel om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du behandlas med Doribax.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Doribax om du har:

- Njurproblem. Din läkare kan då behöva sänka dosen av Doribax.
- Diarré. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får blodig diarré före, under eller efter behandling med Doribax. Anledningen till detta är att du kan ha ett tillstånd som kallas kolit (en inflammation i tarmen). **Ta inget läkemedel mot diarré utan att först ha varit i kontakt med din läkare.**
- Störningar i det centrala nervsystemet såsom stroke eller tidigare krampanfall. Krampanfall har rapporterats under behandling med Doribax och med antibiotika som verkar på liknande sätt som Doribax. Antibiotika, däribland Doribax, verkar genom att döda vissa bakterier, medan andra bakterier och svampar kan fortsätta växa mer än normalt. Detta kallas överväxt. Din

läkare kommer att kontrollera dig med avseende på sådan överväxt och sätta in behandling om så behövs.

Doribax ska inte tas genom inandning då detta kan orsaka inflammation i lungan (pneumonit).

Barn och ungdomar

Doribax ska inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år), eftersom det inte finns tillräckligt mycket information för att säkerställa att Doribax kan användas på ett säkert sätt till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Doribax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och örtmediciner. Tala om för din läkare om du använder:

- valproinsyra eller natriumvalproat (används för behandling av epilepsi, bipolär sjukdom, migrän och schizofreni)
- probenecid (används för behandling av gikt eller höga halter av urinsyra i blodet).

Din läkare kommer att avgöra om du ska använda Doribax samtidigt som något av dessa läkemedel.

Graviditet och amning

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du använder Doribax om:

- Du är gravid eller tror att du kan vara det. Din läkare kommer att avgöra om du bör använda Doribax.
- Du ammar eller planerar att göra det. Små mängder av detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk, och detta kan påverka barnet. Därför kommer din läkare att avgöra om du bör använda Doribax medan du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte sannolikt att Doribax påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner.

3. Hur du använder Doribax

Hur mycket Doribax som ges

- Din läkare kommer att avgöra hur mycket Doribax du behöver och under hur lång tid.

Vuxna (inklusive personer över 65 år)

- Vanlig dos är 500 mg som ges var 8:e timme. Varje dos ges under en eller fyra timmar.
- Behandlingstiden brukar vara 5 till 14 dagar.
- Om du har njurproblem, kan din läkare sänka dosen av Doribax till 250 mg som ges under en eller fyra timmar var 8:e eller 12:e timme.

Hur Doribax ges

- Doribax bereds och ges till dig av läkare eller sjuksköterska under en eller fyra timmar i form av en intravenös infusion i en av dina vener (detta kallas ibland ”dropp”).

Om du har fått för stor mängd av Doribax

Symtom på överdos kan inkludera utslag. Om du är orolig för att du kan ha fått för mycket Doribax, tala snarast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om en dos av Doribax har glömts

Om du är orolig för att du kan ha missat en dos av Doribax, tala snarast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det är viktigt att du får behandling med Doribax så länge som din läkare bedömer att det behövs.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du får några av dessa biverkningar eftersom du kan behöva akut medicinsk behandling:

- Plötslig svullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga, hudutslag, sväljnings- eller andningsproblem. Detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) och kan vara livshotande.
- Allvarliga hudreaktioner med omfattande utslag med hudavlossning och blåsor i munnen, ögonen och könsorganen (toxisk epidermal nekrolys eller Steven-Johnsons syndrom).
- Om du får blodig diarré före, under eller efter behandling med Doribax (*Clostridium difficile*-kolit)

Andra biverkningar

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- Huvudvärk

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 av 10 användare)

- Hudutslag, klåda eller nässelfeber
- Diarré
- Illamående
- Kärilväggsinflammation där den intravenösa infusionen (eller ”droppet”) går in i venen
- Svampinfektion i munnen eller slidan
- Ökad halt av vissa leverenzymmer i blodet.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- Minskat antal blodplättar vilket kan ge ökad risk att drabbas av blåmärken och blödningar
- Minskat antal vita blodkroppar vilket kan ge ökad risk att drabbas av infektioner
- Krampanfall

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Doribax ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan. De två första siffrorna står för månaden, de nästkommande fyra för året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doripenem. Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 250 mg doripenem.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Doribax är ett vitt till svagt gulaktigt benvitt kristallint pulver i en injektionsflaska av glas. Doribax levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +40 21 2071800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Doribax ska beredas och därefter spädas vidare innan det ges som infusion.

Beredning av en 250 mg-dos infusionsvätska, lösning genom att använda en injektionsflaska innehållande 250 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 250 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 50 ml eller 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett. Infundera all denna lösning för att tillföra en 250 mg-dos av doripenem.

Utseendet hos Doribax infusionsvätska, lösning kan variera från en klar, färglös lösning till en lösning som är klar och svagt gul. Färgvariationer inom det beskrivna området påverkar inte läkemedlets effekt.

Förvaring av färdigberedd lösning

Vid beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, kan Doribax suspension i injektionsflaskan förvaras i upp till 1 timme vid högst 30°C innan den överförs till och spädas i infusionspåsen.

Efter spädning i infusionspåsen, skall Doribax infusion som förvaras vid rumstemperatur eller i

kylskåp användas i enlighet med tidsangivelserna i nedanstående tabell:

**Tidpunkter då beredning, spädning och infusion måste vara avslutade för Doribax
infusionslösning**

Infusionslösning	Lösning förvarad vid rumstemperatur	Lösning förvarad i kylskåp (2°C-8°C)
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	72 timmar*
⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	4 timmar	24 timmar*

* När infusionslösningen väl har tagits ut ur kylskåpet skall infusionen vara avslutad inom ramen för stabilitetstiden i rumstemperatur, förutsatt att den totala tiden i kylskåp, tiden för att uppnå rumstemperatur och infusionstiden inte överskrider stabilitetstiden i kylskåp.

⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning skall inte användas för infusioner som pågår längre än 1 timme.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för de tider och lösningar som framgår av ovanstående tabell.

Från mikrobiologisk synpunkt skall läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som har ansvar för förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredningen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Doribax 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning doripenem

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Doribax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Doribax
3. Hur du använder Doribax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Doribax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Doribax är och vad det används för

Doribax innehåller den aktiva substansen doripenem. Detta läkemedel är ett antibiotikum som verkar genom att döda olika typer av bakterier som orsakar infektioner i olika delar av kroppen.

Doribax används för behandling av vuxna vid följande infektioner:

- Lunginflammation av en typ som man kan smittas av på sjukhus eller i liknande miljöer. Hit hör också sådan lunginflammation som man kan smittas av när man får hjälp med andningen av en maskin (s.k. respirator).
- Komlicerade infektioner i buken.
- Komlicerade urinvägsinfektioner, inklusive njurinfektioner och fall med spridning av infektionen ut i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du använder Doribax

Använd inte Doribax:

- Om du är allergisk mot doripenem.
- Om du är allergisk mot andra antibiotika, såsom penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer (vilka används för att behandla olika typer av infektioner), eftersom du då kan vara allergisk även mot Doribax.

Använd inte detta läkemedel om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du behandlas med Doribax.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Doribax om du har:

- Njurproblem. Din läkare kan då behöva sänka dosen av Doribax.
- Diarré. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får blodig diarré före, under eller efter behandling med Doribax. Anledningen till detta är att du kan ha ett tillstånd som kallas kolit (en inflammation i tarmen). **Ta inget läkemedel mot diarré utan att först ha varit i kontakt med din läkare.**
- Störningar i det centrala nervsystemet såsom stroke eller tidigare krampanfall. Krampanfall har rapporterats under behandling med Doribax och med antibiotika som verkar på liknande sätt som Doribax. Antibiotika, däribland Doribax, verkar genom att döda vissa bakterier, medan andra bakterier och svampar kan fortsätta växa mer än normalt. Detta kallas överväxt. Din

läkare kommer att kontrollera dig med avseende på sådan överväxt och sätta in behandling om så behövs.

Doribax ska inte tas genom inandning då detta kan orsaka inflammation i lungan (pneumonit).

Barn och ungdomar

Doribax ska inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år), eftersom det inte finns tillräckligt mycket information för att säkerställa att Doribax kan användas på ett säkert sätt till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Doribax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och örtmediciner. Tala om för din läkare om du använder:

- valproinsyra eller natriumvalproat (används för behandling av epilepsi, bipolär sjukdom, migrän och schizofreni)
- probenecid (används för behandling av gikt eller höga halter av urinsyra i blodet).

Din läkare kommer att avgöra om du ska använda Doribax samtidigt som något av dessa läkemedel.

Graviditet och amning

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du använder Doribax om:

- Du är gravid eller tror att du kan vara det. Din läkare kommer att avgöra om du bör använda Doribax.
- Du ammar eller planerar att göra det. Små mängder av detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk, och detta kan påverka barnet. Därför kommer din läkare att avgöra om du bör använda Doribax medan du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte sannolikt att Doribax påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner.

3. Hur du använder Doribax

Hur mycket Doribax som ges

- Din läkare kommer att avgöra hur mycket Doribax du behöver och under hur lång tid.

Vuxna (inklusive personer över 65 år)

- Vanlig dos är 500 mg som ges var 8:e timme. Varje dos ges under en eller fyra timmar.
- Behandlingstiden brukar vara 5 till 14 dagar.
- Om du har njurproblem, kan din läkare sänka dosen av Doribax till 250 mg som ges under en eller fyra timmar var 8:e eller 12:e timme.

Hur Doribax ges

- Doribax bereds och ges till dig av läkare eller sjuksköterska under en eller fyra timmar i form av en intravenös infusion i en av dina vener (detta kallas ibland ”dropp”).

Om du har fått för stor mängd av Doribax

Symtom på överdos kan inkludera utslag. Om du är orolig för att du kan ha fått för mycket Doribax, tala snarast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om en dos av Doribax har glömts

Om du är orolig för att du kan ha missat en dos av Doribax, tala snarast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det är viktigt att du får behandling med Doribax så länge som din läkare bedömer att det behövs.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du får några av dessa biverkningar eftersom du kan behöva akut medicinsk behandling:

- Plötslig svullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga, hudutslag, sväljnings- eller andningsproblem. Detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) och kan vara livshotande.
- Allvarliga hudreaktioner med omfattande utslag med hudavlossning och blåsor i munnen, ögonen och könsorganen (toxisk epidermal nekrolys eller Steven-Johnsons syndrom).
- Om du får blodig diarré före, under eller efter behandling med Doribax (*Clostridium difficile*-kolit)

Andra biverkningar

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- Huvudvärk

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 av 10 användare)

- Hudutslag, klåda eller nässelfeber
- Diarré.
- Illamående
- Kärilväggsinflammation där den intravenösa infusionen (eller ”droppet”) går in i venen
- Svampinfektion i munnen eller slidan
- Ökad halt av vissa leverenzymmer i blodet.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- Minskat antal blodplättar vilket kan ge ökad risk att drabbas av blåmärken och blödningar
- Minskat antal vita blodkroppar vilket kan ge ökad risk att drabbas av infektioner
- Krampanfall

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Doribax ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan. De två första siffrorna står för månaden, de nästkommande fyra för året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doripenem. Varje injektionsflaska innehåller doripenemmonohydrat motsvarande 500 mg doripenem.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Doribax är ett vitt till svagt gulaktigt benvitt kristallint pulver i en injektionsflaska av glas. Doribax levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Doribax ska beredas och därefter spädas vidare innan det ges som infusion.

Beredning av en 500 mg-dos infusionsvätska, lösning genom att använda en injektionsflaska innehållande 500 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 500 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett. Infundera all denna lösning för att tillföra en 500 mg-dos av doripenem.

Beredning av en 250 mg-dos infusionsvätska, lösning, genom att använda en injektionsflaska innehållande 500 mg

1. Tillför 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till injektionsflaskan innehållande 500 mg och skaka så att en suspension bildas.
2. Inspektera suspensionen visuellt med avseende på främmande partiklar. Observera: suspensionen är inte avsedd för direkt infusion.
3. Dra upp suspensionen med spruta och kanyl och för över den till en infusionspåse innehållande 100 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda tills fullständig upplösning skett.

4. Avlägsna 55 ml av denna lösning från infusionspåsen och kassera. Infundera all den återstående lösningen för att tillföra en 250 mg-dos av doripenem.

Utseendet hos Doribax infusionsvätska, lösning kan variera från en klar, färglös lösning till en lösning som är klar och svagt gul. Färgvariationer inom det beskrivna området påverkar inte läkemedlets effekt.

Förvaring av färdigberedd lösning

Vid beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, kan Doribax suspension i injektionsflaskan förvaras i upp till 1 timme vid högst 30°C innan den överförs till och späds i infusionspåsen.

Efter spädning i infusionspåsen skall Doribax infusion som förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp användas i enlighet med tidsangivelserna i nedanstående tabell:

Tidpunkter då beredning, spädning och infusion måste vara avslutade för Doribax infusionslösning

Infusionslösning	Lösning förvarad vid rumstemperatur	Lösning förvarad i kylskåp (2°C-8°C)
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	72 timmar*
⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	4 timmar	24 timmar*

* När infusionslösningen väl har tagits ut ur kylskåpet skall infusionen vara avslutad inom ramen för stabilitetstiden i rumstemperatur, förutsatt att den totala tiden i kylskåp, tiden för att uppnå rumstemperatur och infusionstiden inte överskrider stabilitetstiden i kylskåp.

⁺ glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning skall inte användas för infusioner som pågår längre än 1 timme.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för de tider och lösningar som framgår av ovanstående tabell.

Från mikrobiologisk synpunkt skall läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som har ansvar för förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredningen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.