KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DORIBAX™ 500 mg İnfüzyonluk Çözelti için Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon, 500 mg anhidr doripenem (doripenem monohidrat şeklinde) içerir.

Yardımcı maddeler:

DORIBAX, formülasyonunda yardımcı madde içermemektedir.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz içeren flakon.

Beyaz ile hafifçe sarımsı beyazımtırak, steril kristalize toz.

İntravenöz infüzyon için kullanılır. İnfüzyon çözeltisinin pH'sı 4.5-5.5 aralığındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DORIBAX, karbapenem grubu bir antibiyotik olan doripeneme duyarlı bakteri suşlarının neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde, tek ajan olarak endikedir (bkz. 4.4 ve 5.1).

- Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil, nozokomiyal pnömoni
- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar
- Komplike ve komplike olmayan piyelonefrit ve bakteriyeminin eşlik ettiği olgular dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları (İYE)

Gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş spektrumlu bir bakterisid aktiviteye sahip olması nedeniyle, DORIBAX komplike ve karma (mikst) enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Nedensel organizmaları izole ederek tanımlamak ve doripeneme karşı duyarlılıklarını belirlemek amacıyla, bakteriyolojik inceleme için uygun örnekler alınmalıdır. Bu türlü verilerin bulunmadığı durumlarda, lokal epidemiyoloji ve duyarlılık paternleri ampirik tedavi seçimine katkıda bulunabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun bir şekilde kullanımları konusundaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler/yaşlılar:

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

DORIBAX'ın önerilen dozu, 8 saatte bir intravenöz infüzyon yoluyla 500 mg'dır.

Enfeksiyona göre önerilen dozaj ve uygulama şekli aşağıda Tablo 1'de verilmektedir:

Tablo 1: Enfeksiyona Göre DORIBAX Dozajı

Enfeksiyon	Dozaj	Uygulama Sıklığı	İnfüzyon Süresi (saat)	Uygulama Süresi
Ventilatör ilişkili pnömoni dahil nozokomiyal pnömoni	500 mg	Her sekiz saatte bir	1 ya da 4 saat*	7-14 gün**
Komplike intra-abdominal enfeksiyon	500 mg	Her sekiz saatte bir	1	5-14 gün**
Piyelonefrit dahil komplike İYE	500 mg	Her sekiz saatte bir	1	10 gün**§

* Bir saatlik infüzyonlar nozokomiyal pnömonisi olan hastaların tedavisi için önerilmektedir. Daha az duyarlı patojenler ile enfeksiyon riski taşıyan hastalar için, dört saatlik infüzyonlar önerilmektedir (bkz. 5.1). İnfüzyon sırasındaki raf ömrü için Bölüm 6.3'e bakınız.

** Bu süre, en az 3 günlük parenteral tedaviden sonra ve klinik gelişme görüldüğünde, uygun bir oral tedaviye muhtemel bir geçişi de kapsamaktadır.

§ Bakteriyeminin eşlik ettiği hastalarda bu süre 14 güne kadar uzatılabilir.

Her sekiz saatte bir uygulanan 1 g dozunda dört saatlik infüzyonlar ile edinilen sınırlı deneyim bu dozajın iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ancak bu uygulama şekli, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir ve bu hastalarda uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

DORIBAX, 1 ya da 4 saat süreli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır (bkz. 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (CrCl) > 50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl ≥30 ile ≤50 ml/dk), DORIBAX dozajı 8 saatte bir uygulanan 250 mg olmalıdır.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl > 10 ile < 30 ml/dk), DORIBAX dozajı 12 saatte bir uygulanan 250 mg olmalıdır (bkz 6.6)

CrCl değerinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılabilir. Formülde kullanılan serum kreatinin değeri, kararlı durumdaki böbrek fonksiyonunu temsil etmelidir.

Erkekler: Kreatinin klerensi (ml/dk) = $\frac{\text{ağırlık (kg) x (140-yaş)}}{\text{72 x serum kreatinin (mg/dl)}}$

Kadınlar: Kreatinin klerensi (ml/dk) = 0.85 x erkekler için hesaplanan değer

Diyaliz hastalarında dozaj:

DORIBAX diyalizle uzaklaştırılabilir; ancak, hemodiyalizdeki hastalarda doz ayarlamasına yönelik önerilerde bulunmak için yeterli bilgi mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda DORIBAX ile deneyim bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonları yaşlarına göre normal olan geriyatrik hastalarda, sadece yaşa bağlı doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Cinsiyet ve ırk: Cinsiyet ve ırka bağlı doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DORIBAX, doripenem ya da karbapenem grubu ilaçlara karşı ciddi aşırı duyarlılığı olan veya beta-laktamlara karşı anafilaktik reaksiyonlar göstermiş olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Beta-laktam grubu antibiyotik almakta olan hastalarda ağır ve zaman zaman ölümcül olabilen aşırıduyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) görülmüştür (bkz. 4.3). Bu reaksiyonların ortaya çıkma olasılığı, çok sayıda allerjen maddeye karşı duyarlılık öyküsü olanlarda daha yüksektir. DORIBAX ile tedavi başlatılmadan önce, diğer karbapenemlere, sefalosporinlere, penisilinlere ya da diğer allerjenlere karşı hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesine yönelik dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. DORIBAX eğer penisilinlere veya başka beta-laktam antibiyotiklere karşı allerjisi olan hastalara uygulanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır, çünkü beta-laktam antibiyotikleri arasındaki çapraz hiperreaktivite net bir şekilde belgelendirilmiştir. DORIBAX'a karşı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkarsa, ilaca son verilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Ciddi akut aşırıduyarlılık reaksiyonları (anafilaksi), derhal acil tedavi uygulanmasını gerektiren bir durumdur ve klinik tabloya göre endike olduğu şekilde, epinefrin veya oksijen, IV sıvılar, IV antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ve hava yolu açıklığının sağlanması gibi diğer acil önlemler kullanılmalıdır.

Psödomembranöz kolit:

Hemen hemen bütün antibakteriyel ajanların kullanımıyla ilişkili olarak *C. difficile*'ye bağlı psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften hayatı tehdit ediciye kadar değişebilmektedir. Bu nedenle, DORIBAX verilen ve diyare ile başvuran hastalarda bu tanının dikkate alınması önem taşır.

Duyarlı olmayan bakterilerin üremesi:

Kanıtlanmış ya da kuvvetli bir şekilde kuşkulanılan bir bakteriyel enfeksiyonun yokluğunda veya profilaktik bir endikasyon için DORIBAX kullanılması, hastaya muhtemelen yarar sağlamayacaktır; ayrıca ilaca dirençli bakteri gelişme riskini de artıracaktır.

Duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremelerine bağlı süperenfeksiyonları önlemek için, uzun süreli DORIBAX kullanımından kaçınılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla kullanım sonucunda pnömonit:

Deneysel olarak inhalasyon yoluyla uygulandığında, pnömonit oluşmuştur. DORIBAX bu yöntemle uygulanmamalıdır.

Valproik asit ile ilaç etkileşimi

Doripenem sağlıklı gönüllülerde serum valproik asit konsantrasyonlarını sub-terapötik düzeylere düşürmüştür. Valproik asidin terapötik açıdan izlenmesi ve alternatif tedavilerin kullanımı hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 4.5 ve 5.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid:

Probenesid aktif renal tübüler sekresyon için doripenem ile yarışır ve doripenemin renal klerensini azaltır, dolayısıyla doripenemin EAA ve plazma yarı ömür değerlerini artırır. Probenesid ile DORIBAX'ın birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Valproik asit:

Doripenem sağlıklı kişilerde serum valproik asit konsantrasyonlarını sub-terapötik düzeylere düşürmüştür (bkz. 5.2). Bu nedenle, eğer DORIBAX valproik asit veya sodyum valproat ile eş-zamanlı uygulanıyorsa, kandaki valproik asit konsantrasyonları izlenmeli ve alternatif tedaviler gündeme getirilmelidir.

Doripenem majör sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. DORIBAX'ın bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşmesi beklenmemektedir. DORIBAX'ın aynı zamanda, enzim-indükleyici özelliklerinin bulunmadığı da düşünülmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye : Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi : Hayvan çalışmalarında gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da postnatal gelişime yönelik direkt ya da indirekt zararlı etkilere işaret edilmemektedir (bkz. 5.3). Doripenem klinik öncesi çalışmalarda teratojen bulunmamış; osifikasyon ya da fetal ağırlık üzerinde etki oluşturmamış ve gelişme geriliğine yol açmamıştır.
Gebelik sırasında doripenem kullanılmış sınırlı sayıda olguda elde edilen veriler, doripenemin gebelik ya da fetus veya yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde advers etkiler gösterdiğine işaret etmemektedir. Gebe kadınlar üzerinde yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlardaki üreme çalışmaları, insanlardaki yanıt için, her zaman öngörü niteliğinde olmadığından, bu ilaç gebelikte sadece çok açık bir gereklilik olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi: Doripenemin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlardaki bir çalışmada doripenem ve metabolitinin süte geçtiği gösterilmiştir. Çok sayıda ilaç insan sütüne geçtiği için, emziren bir kadına DORIBAX uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilite: Yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları, doripenem nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DORIBAX'ın araç sürme ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yürütülmemiştir. Ancak, DORIBAX'ın araç sürme ve makine kullanma becerilerini etkilemesi beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalardaki advers ilaç reaksiyonları

Faz 2 ve faz 3 klinik araştırmalarda güvenlilik yönüyle değerlendirilen 3142 erişkin hastada (1817'sine DORIBAX verilmişti), sekiz saatte bir DORIBAX 500 mg uygulamasına bağlı advers reaksiyonlar, hastaların %32'sinde ortaya çıkmıştır. Bütünüyle hastaların %0.1'inde advers ilaç reaksiyonları nedeniyle DORIBAX'a son verilmiştir. DORIBAX'a son verilmesini gerektiren advers ilaç reaksiyonları, bulantı (%0.1), diyare (%0.1), kaşıntı (%0.1), vulvomikotik enfeksiyon (%0.1), karaciğer enzimlerinde artış (%0.2) ve döküntü (%0.2) olmuştur.

En sık karşılaşılan advers reaksiyonlar, baş ağrısı (%10), diyare (%9) ve bulantı (%8) idi.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar :

Yaygın

Oral kandidiyazis, vulvomikotik enfeksiyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları :

Yaygın olmayan

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları :

Çok yaygın

Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar :

Yaygın

Flebit

Gastrointestinal hastalıklar :

Yaygın

Bulantı, diyare

Yaygın olmayan

C. difficile koliti

Hepatobiliyer hastalıklar :

Yaygın

Hepatik enzimlerde artış

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları :

Yaygın

Kaşıntı, döküntü *

*Alerjik ve bülöz dermatit, eritema, maküler/papüler erüpsiyon ve eritema multifom olarak bildirilen reaksiyonlar dahil.

Spontan bildirimlerden edinilen advers reaksiyon bilgileri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek

Nötropeni

Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek

Anafilaksi

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek

Toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

10 ila 14 gün süresince her 8 saatte bir 1 saat boyunca 2 gram doripenem alan Faz 1 çalışmalarındaki sağlıklı kişilerde, döküntü insidansı çok yaygın olmuştur (8 kişiden 5'inde). Papuloeritematöz döküntü, doripenem uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 10 gün içerisinde ortadan kalkmıştır.

Doz aşımı durumunda, DORIBAX tedavisine son verilmeli ve böbrek yoluyla eliminasyon gerçekleşinceye kadar genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.
DORIBAX hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir; ancak, doz aşımı tedavisinde hemodiyaliz kullanımı üzerinde bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Karbapenemler
ATC kodu: J01D H04

Doripenem, yapısal olarak diğer beta-laktam antibiyotikler ile ilişkili, sentetik, geniş-spektrumlu bir karbapenem grubu antibiyotiktir. Doripenem aerobik ve anaerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı güçlü bir *in vitro* antibakteriyel aktivite göstermiştir. *P. aeruginosa*'ya karşı, imipenem ya da meropeneme kıyasla, genellikle 2 ile 4 kat daha güçlüdür.

Etki mekanizması:
Doripenem, karbapenem grubu bir beta-laktam antibiyotiktir. Doripenem bakterisid aktivitesini bakteriyel hücre duvarının biyosentezini inhibe ederek gösterir. Doripenem çok sayıda esansiyel penisilin-bağlayıcı proteini (PBP) inaktive eder; bu inhibisyon, hücre duvarı sentezinin engellenmesi ve bunu izleyen hücre ölümüyle sonuçlanır. *S. aureus* için en yüksek afiniteyi PBP 1, 2, ve 4'e karşı gösterir. *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da doripenem, hücre şeklinin sürdürülmesinde rol alan PBP 2'ye sıkı bir şekilde bağlanır; aynı zamanda PBP 3 ve 4'e de bağlanmaktadır.

Doripenem ile yürütülen *in vitro* sinerji testlerinde, doripenemin diğer antibiyotikleri antagonize etme ya da bunlar tarafından antagonize edilme potansiyelinin küçük olduğu görülmüştür. *P. aeruginosa* için amikasin ve levofloksasin ile, Gram-pozitifler için ise daptomisin, linezolid, levofloksasin, ve vankomisin ile aditif aktivite ya da zayıf sinerji görülmüştür.

Direnç mekanizmaları

Doripenemi etkileyen bakteriyel direnç mekanizmaları arasında, karbapenem-hidrolize edici enzimler tarafından ilaç inaktivasyonu, mutant ya da edinilmiş PBP'ler, dış membran permeabilitesinde azalma ve etkin bir dış akış pompası bulunmaktadır. Doripenem, göreceli olarak ender karşılaşılan karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlar dışında, gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler tarafından üretilen penisilinazlar ve sefalosporinazlar dahil, beta-laktamazların çoğu tarafından hidrolize karşı dayanıklıdır. Dirençli *P. aeruginosa* suşları için *in vitro* seleksiyon, MIC'in (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) dört katı bir konsantrasyonda doripeneme maruz bırakılan şekiz suşun yedisinde, $< 2x10^{-9}$ sıklığında ortaya çıkmıştır; bu değer ertapenem, imipenem, meropenem, karbenisilin, seftazidim, siprofloksasin ve tobramisin için bulunan değerlerden daha düşük bir sıklıktaydı. Çapraz-direnç oluşabilmekle birlikte, diğer karbapenemlere dirençli olan bazı suşlar, doripeneme duyarlı olabilir.

Duyarlılık testleri

Standardize yöntemler kullanılarak duyarlılık testleri yapılmalı ve bakteriyel duyarlılığın değerlendirilmesinde aşağıda Tablo 2'de verilen direnç sınırları kullanılmalıdır:

Tablo 2: Doripenem için Duyarlılık Yorum Kriterleri

	Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (µg/ml)			Disk Difüzyon (zon çapları; mm)		
Patojen	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤4	8	≥16	≥18	15-17	≤14
Acinetobacter türleri	≤4	8	≥16	≥18	15-17	≤14
P. aeruginosa	≤4	8	≥16	≥19	17-18	≤16
Haemophilus türleri	≤4[a,d]	---	---	≥16	---	---
Staphylococcus türleri	≤4	8	≥16	≥14	11-13	≤10
Streptococcus pneumoniae	≤1[a,b]	---	---	≥24	---	---
Streptococcus pneumoniae	≤1[a,b]	---	---	≥24	---	---

dışında *Streptococcus* türleri						
Enterococcus türleri	≤4	8	≥16	≥15	12-14	≤11
Anaeroblar[c]	≤4	8	≥16	GD	GD	GD

a Günümüzde dirençli izolatların bulunmayışı, "Duyarlı" dışında başka bir sonucun tanımlanmasını dışlamaktadır. Eğer suşlar ile duyarlının dışında başka bir MIC ya da disk difüzyon sonucu alınırsa, bunlar ileri inceleme amacıyla bir referans laboratuara gönderilmelidir.

b Bu yorum standardı sadece, %2-5 lize edilmiş at kanı ile birlikte katyon uyarlanmış Mueller-Hinton buyyonu kullanılan ve direkt koloni suspansiyonuyla inoküle edilerek çevre havasında, 35 °C'de 20-24 saat inkübe edilen buyyon mikrodilüsyon duyarlılık testleri için geçerlidir.

c Agar dilüsyonu

d Belirlenecek

GD Geçerli değil

S: Susceptible (Duyarlı)

I: Intermediate (Orta duyarlı)

R: Rezistant (Dirençli)

Doktorlara, eğer var ise, lokal MIC direnç sınırı değerlerine başvurmaları gerektiği önerilmektedir.

Seçilmiş türler için, edinilmiş direncin prevalansı coğrafi olarak ve zaman ile değişiklik gösterebilir; ve, özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken, direnç konusundaki lokal bilgilerden yararlanılması istenilen bir durumdur. Lokal direnç prevalansının, ajanın en azından bazı enfeksiyon tiplerinde kullanımını kuşkulu hale getirebileceği düzeyde olduğu durumlarda, gerektiği şekilde bir uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Mikrobiyolojik duyarlılık

Doripenemin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşlarına karşı, hem *in vitro* hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. 4.1).

Gram pozitif aeroblar

Enterococcus faecalis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus intermedius

Streptococcus constellatus

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı suşlar)

Gram negatif aeroblar

Acinetobacter baumannii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli (levofloksasine dirençli suşlar dahil)

Klebsiella pneumoniae

Haemophilus influenzae

Proteus mirabilis

Pseudomanas aeruginosa

Anaeroblar

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides caccae

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Peptostreptococcus micros

Diğer bakteriler

Aşağıdaki mikroorganizmaların en az %90'ı, doripenem için duyarlılık/direnç sınırına eşit ya da daha küçük bir *in vitro* MIC değerine sahiptir. Ancak doripenemin bu mikroorganizmalara bağlı klinik enfeksiyonların tedavisindeki etkinliği belirlenmemiştir.

Gram pozitif aeroblar

Staphylococcus epidermidis (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Staphylococcus haemolyticus (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae (makrolidlere dirençli suşlar dahil)

Streptococcus pneumoniae (penisiline ya da seftriaksona dirençli suşlar)

Streptococcus pyogenes

Viridans grubu streptokoklar (penisilin-intermediate ve penisiline dirençli suşlar)

Not: Metisilin/oksasiline dirençli olan stafilokoklar, doripeneme karşı dirençli olarak kabul edilmelidir.

Gram negatif aeroblar

Acinetobacter calcoaceticus

Aeromonas hidrophila

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii (seftazidime duyarlı olmayan suşlar dahil)

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae (seftazidime duyarlı olmayan suşlar)

Escherichia coli (ESBL üreten suşlar)

Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar ya da ampisiline dirençli suşlar, beta-laktamaz üretmeyen suşlar [BNAR])

Klebsiella pneumoniae (ESBL üreten suşlar)

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus mirabilis (ESBL üreten suşlar)

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa (seftazidime dirençli suşlar)

Salmonella türleri

Serratia marcescens (seftazidime duyarlı olmayan suşlar dahil)

Shigella türleri

Anaeroblar

Bacteroides ovatus

Bilophora wadsworthia

Clostridium türleri

Peptostreptococcus magnus

Porphyromonas türleri

Prevotella türleri

Suterella wadsworthia

Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler:

Burkholderia cepacia

Doğal olarak dirençli organizmalar:

Gram pozitif aeroblar:

Metisiline-dirençli stafilokoklar

Enterococcus faecium

Gram negatif aeroblar:

Stenotrophomonas maltophila

Klinik etkinlik

Ventilatör ilişkili pnömoni dahil nozokomiyal pnömoni

Nozokomiyal pnömonisi olan toplam 969 hasta, 2 faz 3 çalışmada randomize edilerek tedavi edilmiştir.

Çalışmalardan birinde, ventilasyonun ilk 5 günü içinde başlayan ventilatör ilişkili pnömoni (klinik olarak değerlendirilebilir hastalar içinde n=55)dahil, klinik ve radyolojik olarak belgelendirilmiş nozokomiyal pnömonisi olan 444 erişkin, doripenem (8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg) ile piperasilin/tazobaktamın (6 saatte bir 4.5 g) karşılaştırıldığı, uluslararası, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada randomize ve tedavi edildi. Her iki rejimde de minimum 3 günlük IV tedaviden sonra oral levofloksasine (günde bir kez uygulanan 750 mg) geçebilme seçeneğine izin verilmekteydi ve toplam IV-oral tedavi süresi 7-14 gündü. Bütünüyle, klinik olarak değerlendirilebilir durumdaki hastaların %81'inde yardımcı anti-psödomonanal tedavi başlatıldı.

İkinci bir çalışmada, klinik ve radyolojik olarak belgelendirilmiş ventilatör ilişkili pnömonisi (klinik olarak değerlendirilebilir hastaların %61'inde geç başlangıçlı VİP [5 gün veya daha uzun süreyle mekanik ventilasyon] bulunuyordu) olan 525 erişkin, doripenem (her 8 saatte bir 4 saat süreyle uygulanan 500 mg) ile imipenem/silastatinin (her 6 saatte bir uygulanan 500 mg ya da her 8 saatte bir uygulanan 1 g) karşılaştırıldığı, uluslararası, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada randomize ve tedavi edildi. Bütünüyle, klinik olarak değerlendirilebilir durumdaki hastaların %22'sinde yardımcı anti-psödomonal tedavi başlatıldı.

Klinik olarak değerlendirilebilir (KOD) ve klinik olarak modifiye tedavi amaçlı analiz (kMITT) hastalarında (tedavi tamamlandıktan 6 ile 20 gün sonraki kür testi vizitinde

[KTV] pnömoni için minimal tanımlamayı karşılayan hastalar) doripenem, klinik kür oranları yönüyle piperasilin/tazobaktam ve imipenem/silastatinden daha düşük etkinlik göstermemiştir.

Her iki araştırmada kür testi vizitindeki klinik kür oranları aşağıda Tablo 3'te verilmektedir.

Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir nitelikteki hastalarda kür testi vizitinde, patojene göre mikrobiyolojik kür oranları, Tablo 4'te gösterilmektedir. Ventilatör ilişkili pnömoni çalışmasında, P. Aeruginosa enfeksiyonlu hastalar arasında, DORIBAX ile tedavi edilenlerdeki klinik kür oranı %65 (13/20) iken, imipenem tedavisindeki hastalarda %36 (5/14) oldu.

Tablo 3: İki Araştırmada Nozokomiyal Pnömonili Hastalarda Klinik Kür Oranları

	Araştırma 1: Ventile edilmeyen hastaları ve erken başlangıçlı (<5 gün) ventilatör ilişkili pnömonisi olanları kapsıyor		**Araştırma 2:** Belgelendirilmiş tüm ventilatör ilişkili pnömoni hastaları	
Analiz Popülasyonu	**DORIBAX**[a] n/N(%)[e]	**Piperasilin/ Tazobaktam**[b] n/N(%)[e]	**DORIBAX**[c] n/N(%)[e]	**İmipenem/ Silastatin**[d] n/N(%)[e]
KOD[f]	109/134 (81.3)	95/119 (79.8)	86/126 (68.3)	79/122 (64.8)
kMITT[g]	148/213 (69.5)	134/209 (64.1)	144/244 (59.0)	144/249 (57.8)
MOD[h]	69/84 (82.1)	65/83 (78.3)	80/116 (69.0)	71/110 (64.5)

[a] her 8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg

[b] her 6 saatte bir uygulanan 4.5 g

[c] her 8 saatte bir 4 saat süreyle uygulanan 500 mg

[d] her 6 saatte bir uygulanan 500 mg yada her 8 saatte bir uygulanan 1 g

[e] n = Tanımlanmış popülasyonda kür sağlanan hasta sayısı; N = Tanımlanmış popülasyonda değerlendirilebilir hasta sayısı

[f] KOD = Klinik olarak değerlendirilebilir hastalar

[g] kMITT = Klinik olarak modifiye tedavi amaçlı analiz hastaları

[h] MOD = Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastalar

Tablo 4: Mikrobiyolojik Olarak Değerlendirilebilir Durumdaki Nozokomiyal Pnömonili Hastalarda Enfekte Edici Patojene Göre Mikrobiyolojik Kür Oranları

	Araştırma 1: Ventile edilmeyen hastaları ve erken başlangıçlı (<5 gün) ventilatör ilişkili pnömonisi olanları kapsıyor		**Araştırma 2:** Belgelendirilmiş tüm ventilatör ilişkili pnömoni hastaları		**Araştırma 1 ve Araştırma 2:** Kombine	
Patojen	**DORIBAX**[a]	**Piperasilin/ Tazobaktam**[b]	**DORIBAX**[a]	**İmipenem/ Silastatin**[c]	**DORIBAX**[a]	
	n/N[d]	n/N[d]	n/N[d]	n/N[d]	n/N[d]	%
Gram Pozitif Aeroblar						
Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)	13/14	15/15	12/17	15/21	25/31	80.6
Streptococcus pneumoniae	6/7	5/6	8/9	7/7	14/16	87.5
Gram Negatif Aeroblar						
Acinetobacter baumannii	4/6	1/3	7/7	6/7	11/13	84.6
Enterobacter cloacae	11/11	5/6	12/16	7/10	23/27	85.2
Escherichia coli	7/9	7/8	9/12	10/17	16/21	76.2
Klebsiella pneumoniae	11/14	7/11	12/15	6/10	23/29	79.3
Haemophilus influenzae	8/8	8/10	25/32	30/37	33/40	82.5
Pseudomonas aeruginosa	15/18	12/17	13/20	5/14	28/38	73.7

[a] her 8 saatte bir uygulanan 500 mg

[b] her 6 saatte bir uygulanan 4.5 g

[c] her 6 saatte bir uygulanan 500 mg ya da her 8 saatte bir uygulanan 1 g

[d] n = Kür sağlanmış olarak değerlendirilen patojenlerin sayısı / N = Başlangıçtaki özgün izolatların sayısı

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

DORIBAX'ın (8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg) meropenem (8 saatte bir 3-5 dakika süreyle uygulanan 1 g) ile karşılaştırıldığı birbirinin aynısı, çok uluslu, çok merkezli, çift-kör 2 çalışmada komplike intra-abdominal enfeksiyonları olan toplam 946 erişkin randomize edilerek çalışma ilacını aldı. Her iki rejimde de minimum 3 günlük IV tedaviden sonra oral amoksisilin/klavulanata (günde iki kez 875 mg/125 mg) geçebilme seçeneğine izin verilmekteydi ve toplam IV-oral tedavi süresi 5-14 gündü. Komplike apendisiti olan hastalar, ya da bağırsak perforasyonu, kolesistit, intra-abdominal apse veya solid organ apsesi ve generalize peritonit gibi başka komplike intra-abdominal enfeksiyonu olan hastalar bu çalışmalara kaydedildi.

Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir (MOD) hastalarda (başlangıç döneminde duyarlı patojenler izole edilen ve tedavi tamamlandıktan 21 ile 60 gün sonraki kür testi vizitinde [KTV] majör protokol sapması bulunmayan hastalar) DORIBAX klinik kür oranları yönüyle meropenemden daha düşük etkinlik göstermemiştir.

DORIBAX aynı zamanda mikrobiyolojik modifiye tedavi amaçlı analiz (mMITT) hastalarında da (duyarlılıktan bağımsız olarak, başlangıç döneminde patojen izole edilen hastalar) meropenemden daha düşük etkinlik göstermemiştir. Kür testi vizitinde klinik kür oranları, Tablo 5'te hasta popülasyonlarına göre gösterilmektedir. MOD hastalarda, kür testi vizitinde patojene göre mikrobiyolojik kür oranları Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 5: Komplike İntra-Abdominal Enfeksiyonları Olan Erişkin Hastalarda Yürütülen İki Faz 3 Araştırmada Kombine Klinik Kür Oranları

Analiz Popülasyonu	DORIBAX[a] n/N(%)[c]	Meropenem[b] n/N(%)[c]
MOD[d]	275/325 (84.6)	260/309 (84.1)
mMITT[e]	301/395 (76.2)	290/375 (77.3)
KOD[f]	324/380 (85.3)	326/378 (86.2)

[a] her 8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg

[b] her 8 saatte bir 3-5 dakika süreyle uygulanan 1 g

[c] n = Tanımlanmış popülasyonda kür sağlanan hasta sayısı; N = Tanımlanmış popülasyonda değerlendirilebilir hasta sayısı

[d] MOD = Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastalar

[e] mMITT = Mikrobiyolojik modifiye tedavi amaçlı analiz hastaları

[f] KOD = Klinik olarak değerlendirilebilir hastalar

Tablo 6: Mikrobiyolojik Olarak Değerlendirilebilir Durumdaki Komplike İntra-Abdominal Enfeksiyonlu Hastalarda Enfekte Edici Patojene Göre Mikrobiyolojik Kür Oranları

Patojen	**DORIBAX**			**Meropenem**		
	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%
Gram Pozitif Aeroblar						
Viridans grubu streptokoklar	109	93	85.3	90	71	78.9
Streptococcus constellatus	10	9	90.0	7	5	71.4
Streptococcus intermedius	36	30	83.3	29	21	72.4
Enterococcus faecalis	20	16	80.0	17	13	76.5
Gram Pozitif Aneroblar						
Peptostreptococcus micros	13	11	84.6	14	11	78.6
Gram Negatif Aeroblar						
Enterobacteriaceae	315	271	86.0	274	234	85.4
Escherichia coli	216	189	87.5	199	168	84.4
Klebsiella pneumoniae	32	25	78.1	20	19	95.0
Fermentasyon yapmayanlar	51	44	86.3	39	28	71.8
Pseudomanas aeruginosa	40	34	85.0	32	24	75.0
Gram Negatif Aneroblar						
Bacteroides fragilis grubu	173	152	87.9	181	152	84.0
Bacteroides caccae	25	23	92.0	19	18	94.7
Bacteroides fragilis	67	56	83.6	68	54	79.4
Bacteroides thetaiotaomicron	34	30	88.2	36	32	88.9
Bacteroides uniformis	22	19	86.4	18	15	83.3
Non-fragilis Bacteroides	14	13	92.9	13	9	69.2
Bacteroides vulgatus	11	11	100.0	8	6	75.0

[a] N = Başlangıçtaki özgün izolatların sayısı

[b] n = Kür sağlanmış olarak değerlendirilen patojenlerin sayısı

Komplike idrar yolu enfeksiyonları; komplike ve komplike olmayan piyelonefrit dahil

Çok merkezli, çok uluslu 2 çalışmada piyelonefrit dahil (mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastaların yüzde 49'u) komplike idrar yolu enfeksiyonları olan toplam 1171 erişkin randomize edilerek çalışma ilacını aldı. Komplike piyelonefrit, başka bir

deyişle predispozan anatomik ya da fonksiyonel anormalliklerle birlikte olan piyelonefrit, piyelonefritli hastaların %17'sini oluşturuyordu. Çalışmalardan biri çift-kördü ve DORIBAX (her 8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg) ile IV levofloksasin (her 24 saatte bir uygulanan 250 mg) karşılaştırıldı. İkinci çalışma karşılaştırmalı değildi, ancak bunun dışında benzer tasarıma sahipti. Her iki çalışmada da, minimum 3 günlük IV tedaviden sonra oral levofloksasine (24 saatte bir uygulanan 250 mg) geçebilme seçeneğine izin verilmekteydi ve toplam tedavi süresi 10 gündü. Doğrulanmış eş-zamanlı bakteriyemisi olan hastalara toplam 10-14 tedavi gününde 500 mg IV levofloksasin (duruma göre IV ya da oral) uygulanmasına izin verildi.

Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir (MOD) hastalarda (çalışmayı niteleyen başlangıç dönemi idrar kültüründen izole edilen üropatojeni olan, majör protokol sapması bulunmayan ve tedavi tamamlandıktan 5 ile 11 gün sonraki kür testi vizitinde [KTV] elde edilen idrar kültürü sonucu olan hastalar) DORIBAX mikrobiyolojik kür oranları yönüyle levofloksasinden daha aşağıda değildi.

DORIBAX aynı zamanda mikrobiyolojik modifiye tedavi amaçlı analiz (mMITT) hastalarında da (çalışmayı niteleyen tedavi öncesi idrar kültürü olan hastalar) levofloksasinden daha düşük etkinlik göstermemiştir. Kür testi vizitinde genel mikrobiyolojik ve klinik kür oranları, Tablo 7'de gösterilmektedir. MOD hastalarda, kür testi vizitinde patojene göre mikrobiyolojik kür oranları Tablo 8'de verilmektedir. Piyelonefritli hastalar arasında DORIBAX ile mikrobiyolojik kür oranı 232/253(%92) ve komplike piyelonefritte kür oranı 34/40 (%85) oldu.

Tablo 7: Piyelonefrit Dahil Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonları Olan Erişkin Hastalarda Yürütülen İki Faz 3 Araştırmada Mikrobiyolojik ve Klinik Kür Oranları

	Çift-kör karşılaştırma çalışması		Karşılaştırmalı olmayan çalışma
Analiz Popülasyonu	**DORIBAX**[a] n/N(%)[c]	**Levofloksasin**[b] n/N(%)[c]	**DORIBAX**[a] n/N(%)[c]
MOD[d]	230/280 (82.1)	221/265 (83.4)	209/250 (83.6)
mMITT[e]	259/327 (79.2)	251/321 (78.2)	278/337 (82.5)
KOD[f]	272/286 (95.1)	240/266 (90.2)	239/257 (93.0)

[a] her 8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg

[b] her 24 saatte bir intravenöz yoldan uygulanan 250 mg

[c] n = Tanımlanmış popülasyonda kür sağlanan hasta sayısı; N = Tanımlanmış popülasyonda değerlendirilebilir hasta sayısı

[d] MOD = Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastalar

[e] mMITT = Mikrobiyolojik modifiye tedavi amaçlı analiz hastaları

[f] KOD = Klinik olarak değerlendirilebilir hastalar

Tablo 8: Mikrobiyolojik Olarak Değerlendirilebilir Durumdaki Piyelonefrit Dahil Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonları Olan Hastalarda Enfekte Edici Patojene Göre Mikrobiyolojik Eradikasyon Oranları

Patojen	DORIBAX[a]			Levofloksasin		
	N[b]	n[c]	%	N[b]	n[c]	%
Gram Pozitif Aeroblar						
Enterococcus faecalis	12	8	66.7	3	1	33.3
Gram Negatif Aeroblar						
Enterobacteriaceae	476	401	84.2	254	217	85.4
Enterobacter cloacae	28	18	64.3	7	3	42.9
Escherichia coli	357	313	87.7	211	184	87.2
Escherichia coli (levofloksasine dirençli)	43	26	60.5	21	6	28.6
Klebsiella pneumoniae	33	26	78.8	8	5	62.5
Proteus mirabilis	30	22	73.3	15	13	86.7
Fermentasyon yapmayanlar	38	27	71.1	8	5	62.5
Acinetobacter baumannii	10	8	80.0	1	0	0.0
Pseudomanas aeruginosa	27	19	70.4	7	5	71.4

[a] Karşılaştırmalı ve karşılaştırmasız çalışmalardan edinilen veriler

[b] N = Başlangıçtaki özgün izolatların sayısı

[c] n = Kür sağlanmış olarak değerlendirilen patojenlerin sayısı

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Plazma konsantrasyonları :

500 mg dozunda tek 1 saat ve 4 saat süreli intravenöz infüzyonlar ve 1 g dozunda tek 4 saatlik infüzyondan sonraki ortalama plazma doripenem konsantrasyonları (µg/ml) Tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9 Tek Doz Uygulamasından Sonra Plazma Doripenem Konsantrasyonları

Doz ve İnfüzyon Süresi	İnfüzyon Başlangıcından İtibaren Süre (saat)								
	Ortalama plazma konsantrasyonu (µg/ml)								
	0.5	1	2	3	4	6	7	8	9
1 saat süreyle 500 mg	20.2	20.9	6.13	2.69	1.41	0.45	–	0.13	–
4 saat süreyle 500 mg	4.01	5.70	7.26	8.12	8.53	1.43	0.78	–	0.28
4 saat süreyle 1 g	7.8	11.6	15.1	16.9	18.3	2.98	1.66	–	0.55

Kistik fibrozisi olan hastalarda doripenem tek doz farmakokinetiği (4 saatlik infüzyon sonrası) kistik fibrozise sahip olmayan hastalar ile tutarlıdır. Kistik fibrozisi olan hastalarda doripenem güvenliliği ve etkinliğini araştırmak amacıyla yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir.

Dağılım :

Doripenemin plazma proteinlerine ortalama bağlanma oranı yaklaşık %8.1'dir ve plazma ilaç konsantrasyonlarından bağımsızdır. İnsanlarda kararlı durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 16.8 L'dir, ve ekstrasellüler sıvı hacmine (18.2 L) benzer. Doripenem, uterus dokusu, retroperitoneal sıvı, prostat dokusu, safra kesesi dokusu ve idrar gibi çeşitli vücut sıvı ve dokularına iyi penetre olur ve buralarda çoğu bakteriyi inhibe etmek için gerekli olandan daha yüksek konsantrasyonlar oluşturur.

Biyotransformasyon :

Doripenemin mikrobiyolojik olarak inaktif açık halkalı bir metabolit haline biyotransformasyonu, başlıca dehidropeptidaz-I aracılığıyla gerçekleşir. Doripenemin *in vitro* ortamda, NADPH varlığında ya da yokluğunda, CYP450 aracılı ya da başka türlü bir metabolizması saptanmamıştır.

Eliminasyon :

Doripenem başlıca değişmemiş halde, böbrekler tarafından elimine edilir. Doripenemin sağlıklı genç erişkinlerdeki ortalama plazma terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saat ve plazma klerensi yaklaşık 15.9 L/saat'tir. Ortalama böbrek klerensi 10.3 L/saat'tir. Bu değerin boyutu, eş-zamanlı probenesid uygulamasında doripenem eliminasyonunda görülen anlamlı azalma ile birleştirildiğinde, doripenemin hem glomerüler filtrasyona hem

de tübüler sekresyona uğradığını düşündürmektedir. Tek 500 mg DORIBAX dozu verilen sağlıklı genç erişkinlerde, dozun %71 ve %15'i, idrardan, sırasıyla değişmemiş ilaç ve açık halkalı metabolit şeklinde geri kazanılmıştır. Sağlıklı genç erişkinlere tek 500 mg dozunda radyoetiketli doripenem uygulamasından sonra, total radyoaktivitenin %1'den azı feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum :

7 ile 10 gün süreyle 8 saatte bir uygulanan 500 mg ya da 1 g'lık çok-dozlu intravenöz infüzyonlardan sonra, böbrek fonksiyonları normal kişilerde doripenem birikimi görülmez.[500 mg ile 1 gramlık doz aralığında 4 saat süreyle ve 500 mg ile 2 gramlık doz aralığında 1 saat süreyle intravenöz yoldan infüze edildiğinde doripenem farmakokinetiği doğrusal niteliktedir.]

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda deneyim bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşın doripenem farmakokinetiği üzerindeki etkisi, ≥ 66 yaşındaki sağlıklı erkek ve kadın olgularda değerlendirilmiştir. Doripenem EAA değeri, yaşlı erişkinlerde genç erişkinlere kıyasla %49 daha artmaktadır. Bu değişiklik esas olarak, kreatinin klerensindeki yaşla ilişkili değişmelere bağlanmıştır. Böbrek fonksiyonları normal (yaşlarına göre) yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

Cinsiyet:

Cinsiyetin doripenem farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı erkek ve kadın olgularda değerlendirilmiştir. Doripenem EAA değeri, kadınlarda erkeklere kıyasla % 13 daha yüksektir. Cinsiyete bağlı herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Irk:

Irkın doripenem farmakokinetiği üzerindeki etkisi bir popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla incelenmiştir. Değişik ırklardan gruplar arasında ortalama doripenem klerensinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir; bu nedenle ırka bağlı doz ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Tek 500 mg DORIBAX dozundan sonra, yaşa göre eşleştirilmiş böbrek fonksiyonları normal (CrCl ≥ 80 ml/dk) sağlıklı olgulara kıyasla, hafif (CrCl 51-79 ml/dk), orta derecede (CrCl 31-50 ml/dk), ve ağır böbrek yetmezliği (CrCl ≤ 30 ml/dk) olan olgularda EAA, sırasıyla, 1.6 kat, 2.8 kat, ve 5.1 kat artmıştır. Değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan olgulara benzer hedef erişim oranları (% T > MIC) ve sistemik maruziyet düzeylerini (EAA) sağlayacak dozları belirlemek için, aynı zamanda FK simülasyonları da yapılmıştır. Orta derecede ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gereklidir (bkz. 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doripenemin farmakokinetiği belirlenmemiştir. Doripenemin hepatik metabolizmaya uğramadığı göründüğü için, DORIBAX farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliği tarafından etkilenmesi beklenmemektedir (bkz. 4.2).

İlaç etkileşimleri

Probenesid, aktif tübüler sekresyon için doripenem ile yarışır ve böylelikle doripenemin renal klerensini azaltır. Probenesid, doripenem EAA düzeyini %75 ve plazma yarı-ömrünü %53 oranında artırır.

İnsan karaciğer mikrozomları ve hepatositleriyle yapılan *in vitro* çalışmalar, doripenemin majör sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmediğine işaret etmektedir. DORIBAX'ın bu nedenle, bu metabolik yollarla metabolize edilen ilaçların klerensini klinikte önem taşıyacak şekilde inhibe etmesi beklenmemektedir.

Kültürlenmiş insan hepatositleri temelinde, DORIBAX'ın aynı zamanda enzim indükleyici etkilere sahip olması da beklenmemektedir.

Doripenem ve valproik asit eş zamanlı verildikten sonra, serum valproik asit konsantrasyonları hızla azalır (EAA'da %63 azalma). Bu durum diğer karbapenemler için bildirilen, bir karbapenem ile eş zamanlı uygulamadan sonra serum valproik asit konsantrasyonlarının azaldığı olgu raporlarıyla tutarlıdır. Bu etkileşim, sağlıklı kişilerde

valproik asit düzeylerinin terapötik aralığın altına düşmesiyle sonuçlanır. Doripenem farmakokinetiği, eş zamanlı valproik asit uygulamasından etkilenmez (bkz: 4.5).

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Diğer beta-laktam antimikrobiyal ajanlara benzer şekilde, plazma doripenem konsantrasyonunun, infeksiyon yapıcı organizmanın MIC (%T > MIC) değerini aştığı zaman noktasının etkinlik ile iyi bir ilişki gösterdiği, klinik öncesi farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) çalışmalarda ortaya konulmuştur.

FK/FD etkisinin boyutu tür farklılıklarından ya da diğer antibakteriyel sınıflardaki ajanlara karşı gösterilen bakteriyel direnç tarafından anlamlı derecede etkilenmemektedir. Bir nötropenik fare uyluk modelindeki doripenem %T > MIC değerleri, bakteriyostaz için % 12'den % 29'a; bakteriyel yükte 1 $\log_{10}$ azalma için % 21'den % 36'ya ve 2 $\log_{10}$ azalma için % 27'den % 43'e değişmekteydi. *P. aeruginosa* için statik bir etki ve 1 $\log_{10}$ azalma elde etmek için gereken MIC üzeri zaman, sırasıyla % 23 ve % 28 idi.
Nozokomiyal pnömoni, komplike intra-abdominal ve komplike idrar yolu faz 3 araştırmalarında, doz seçimi için, %35-40 düzeyinde konservatif bir %T > MIC hedef değeri kullanıldı. Tamamlanmış faz 3 araştırmalarındaki patojen duyarlılık sonuçları kullanılarak yürütülen Monte Carlo simülasyonları ve popülasyon PK verileri, % 35 düzeyindeki %T > MIC hedefinin, her derecedeki böbrek fonksiyonları için, nozokomiyal pnömoni, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve komplike intra-abdominal enfeksiyonları olan hastaların %90'dan fazlasında başarıldığını göstermekteydi.

DORIBAX infüzyon süresinin 4 saate uzatılması, belirli bir doz için %T > MIC düzeyini maksimize etmektedir ve daha az duyarlı patojenler ile enfeksiyon riski taşıyan nozokomiyal pnömonili (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) hastalarda 4 saatlik infüzyon uygulama önerisinin temelini oluşturmaktadır. Monte Carlo simülasyonları, doripenem MIC değerleri ≤ 4 mg/L olan hedef patojenler için, böbrek fonksiyonları normal olan olgularda sekiz saatte bir 500 mg dozunda 4 saat süreli infüzyonların kullanımını desteklemekteydi. Benzer şekilde, doz arttığında, %T > MIC değeri de yükselecektir. Monte-Carlo simülasyonu, sekiz saatte bir 1 gram dozundaki 1 saat süreli ve 4 saat süreli infüzyonların, sırasıyla ≤ 4 mg/L ve ≤ 8 mg/L'lik MIC değerleri için, % 99 düzeyinde bir hedefe ulaşma (T > %35) olasılığı sağladığını göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenez

Doripenem sıçanlarda 1000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 50 mg/kg/gün kadar yüksek dozlarda (EAA temelinde, her 8 saatte bir uygulanan 500 mg'lık dozlarda insanlardaki sistemik maruziyet, sırasıyla en az 2.7 ve 0.9 katı) teratojen değildi; osifikasyon ya da fetal ağırlık üzerinde etki oluşturmadı ve gelişme geriliğine yol açmadı.

Karsinojenez, mutajenez, fertilite bozukluğu

Tedavinin kısa süreli olması ve klinikte aralıklı kullanım nedeniyle, doripenem ile uzun-dönemli kasinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Bakteriyel ters mutasyon tayin yöntemi, Çin hamsteri akciğer fibroblast hücreleriyle yürütülen kromozomal aberrasyon tayini, ve fare kemik iliği mikronükleus tayin yöntemini içeren standart testlerde, doripenem mutajenik aktivite belirtisi göstermemiştir.

1 g/kg/gün kadar yüksek dozlarda (EAA temelinde, her 8 saatte bir uygulanan 500 mg'lık dozlarda insanlardaki sistemik maruziyet ile en azından eşit) intravenöz doripenem enjeksiyonu, ilaç uygulanan erkek ve dişi sıçanlarda genel fertilite üzerinde, ya da bebeklerin post-natal gelişimleri ve reprodüktif performansı üzerinde herhangi bir advers etki oluşturmamıştır.

Hayvan toksikolojisi ve farmakoloji

Sıçanlarda gebeliğin geç dönemleri ve laktasyon sırasında 1 g/kg/gün kadar yüksek dozlarda (EAA temelinde, her 8 saatte bir uygulanan 500 mg'lık dozlarda insanlardaki sistemik maruziyet ile en azından eşit) intravenöz doripenem uygulaması, hiç advers etki oluşturmamıştır. Bu gözlemin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

DORIBAX'ın doğum dönemi ve doğum eylemi sırasında uygulanmasına ilişkin hiç klinik deneyim bulunmamaktadır.

Fare beyni sinaptik membranlarında belirlendiği şekilde, santral sinir sisteminde GABA'nın reseptörlerine bağlanmasının inhibisyonu ve beta-laktamların bununla ilişkili konvülsiyon indükleyici etkileri, doripenem için, imipenem, panipenem ve sefazolin için

olanın en az on katı bir konsantrasyon gerektirmiştir. Doripenem farelerde lateral ventrikül içerisine doğrudan uygulandıktan sonra, imipenem, panipenem ve sefazolinin konvülsiyon oluşturucu dozlarından en az on kat daha yüksek dozlarda konvülsiyon oluşturmamıştır. Benzer şekilde, veriler, EEG elektrodları implante edilmiş köpeklere ve sıçanlara intraventriküler ya da intravenöz yoldan enjekte edilen doripenemin, imipenem ya da meropenemden daha düşük konvülsiyon indükleyici etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Formülasyonda yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

DORIBAX'ın diğer ilaçlarla olan geçimliliği belirlenmemiştir.
Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da verilenlerin dışında, diğer tıbbi ürünleri içeren çözeltiler ile karıştırılmamalı ya da bunların üzerine fiziksel olarak eklenmemelidir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:
DORIBAX'ın raf ömrü 30 °C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklandığında 36 aydır.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti:
Steril enjeksiyonluk su ya da enjeksiyonluk % 0.9 sodyum klorür (normal fizyolojik serum) ile hazırlandıktan sonra, DORIBAX süspansiyon, infüzyon torbasına transfer ve seyreltme işleminden önce flakon içinde 1 saat süreyle bekletilebilir.

İnfüzyon çözeltisi:
İnfüzyon çözeltisinin hazırlanmasında aseptik teknik kullanılmalıdır.

Normal fizyolojik serum ya da % 5 dekstroz ile seyreltim sonrasında, DORIBAX infüzyonları, oda sıcaklığında ya da buzdolabında Tablo 10'da verilen süreler ile saklanabilir:

Tablo 10 Normal Fizyolojik Serum ya da % 5 Dekstroz ile Hazırlanan İnfüzyon Çözeltilerinin Saklanması

Dilüsyon sıvısı	Stabilite süresi (saat)	
	Oda sıcaklığı	2-8°C (Buzdolabı)
Normal fizyolojik serum	12	72*
%5 Dekstroz	4	48*

* Buzdolabından bir kez çıkarıldıktan sonra, infüzyon çözeltileri oda sıcaklığındaki stabilite süresi içerisinde kullanılmalı ve buzdolabında geçen süre artı oda sıcaklığına kadar ısıtılma süresi artı infüzyon süresi, buzdolabındaki stabilite süresini aşmamalıdır.
%5 Dekstroz, 1 saatten daha uzun infüzyon süreleri için kullanılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanmış tıbbi ürün ve infüzyon çözeltilerinin saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap: Tek kullanımlık 20 ml tip 1 saydam cam flakon.
İçerik: Her flakon, steril toz şeklinde monohidrat tuzu olarak, 500 mg anhidr doripenem içerir.
Ticari sunum şekli: DORIBAX, 1 veya 10 flakon içeren kutular halinde piyasaya verilmektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

500 mg dozunda DORIBAX infüzyon çözeltisinin hazırlanması:

1- DORIBAX toz flakonu içine, 10 ml steril enjeksiyonluk su ya da enjeksiyonluk % 0.9 sodyum klorür (normal fizyolojik serum) ekleyiniz ve süspansiyon oluşturmak üzere hafif hareketlerle çalkalayınız.

2- Süspansiyonu yabancı madde yönüyle görsel olarak muayene ediniz. Not: Süspansiyon doğrudan infüze edilerek kullanılamaz.

3- Bir enjektör ve iğne kullanarak süspansiyonu çekiniz ve daha sonra 100 ml normal fizyolojik serum ya da %5 dekstroz içeren bir infüzyon torbasına aktarınız; berraklaşıncaya kadar hafif hareketlerle karıştırınız. 500 mg'lık doripenem dozunun uygulanması için bu çözeltinin tamamını infüze ediniz.

Orta derecede ya da ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için 250 mg'lık dozun hazırlanması:

1- DORIBAX toz flakonu içine, 10 ml steril enjeksiyonluk su ya da enjeksiyonluk % 0.9 sodyum klorür (normal fizyolojik serum) ekleyiniz ve süspansiyon oluşturmak üzere hafif hareketlerle çalkalayınız.

2- Süspansiyonu yabancı madde yönüyle gözle muayene ediniz. Not: Süspansiyon doğrudan infüze edilerek kullanılamaz.

3- Bir enjektör ve iğne kullanarak süspansiyonu çekiniz ve daha sonra 100 ml normal fizyolojik serum ya da %5 dekstroz içeren bir infüzyon torbasına aktarınız; berraklaşıncaya kadar hafif hareketlerle karıştırınız. Torbadaki çözeltinin 55 ml'sini çekiniz ve atınız. 250 mg'lık doripenem dozunun uygulanması için kalan çözeltinin tamamını infüze ediniz.

DORIBAX infüzyonun görünümü, şeffaf, renksiz bir çözelti ile şeffaf ve hafif sarımsı bir çözelti aralığında değişmektedir. Rengin bu aralık içinde değişiyor olması, ürünün potensini etkilemez.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13
34810 Kavacık – Beykoz / İstanbul
Tel: 0216 538 20 00
Faks: 0216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

23.03.2009 – 127/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.03.2009
Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ