

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DORIBAX 500 mg infüzyonluk çözelti için toz içeren 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.

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. Bölüm 4.4 ve 5.1).

- Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) 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 | Sekiz saatte bir | 1 ya da 4 saat* | 7-14 gün** |
| Komplike intra-abdominal enfeksiyon | 500 mg | Sekiz saatte bir | 1 | 5-14 gün** |
| Piyelonefrit dahil komplike İYE | 500 mg | 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. 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. Bölüm 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 \geq 30 ile \leq 50 ml/dk), DORIBAX dozajı 8 saatte bir 250 mg olmalıdır.

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

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

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

$$\text{Kadınlar: Kreatinin klerensi (ml/dk)} = 0.85 \times \text{erkekler için hesaplanan değer}$$

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.

Geriatrik popülasyon:

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

Diğer:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık durumu
- Diğer karbapenem grubu antibakteriyel ilaçlara karşı aşırı duyarlılık durumu
- Diğer beta-laktam grubundan antibakteriyel ilaçlara (rn. penisilinler ya da sefalosporinler) karşı ciddi aşırı duyarlılık durumu (rn. anafilaktik reaksiyon, ağır deri reaksiyonları)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Tedavi için doripenem seçilirken, karbapenem grubundan bir antibakteriyel ajanı kullanmanın uygun olup olmayacağı hastadaki enfeksiyonun ciddiyeti, bu enfeksiyon için uygun diğer antibiyotiklere olan direncin yaygınlığı ve enfeksiyona neden olan bakterinin karbapeneme dirençli bir bakteri olma riski gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Pseudomonas ve *Acinetobacter* türleri gibi patojenlerin duyarlılık azalmasından kuşku edilen ya da bilinen geç başlangıçlı VİP (hospitalizasyonu takiben 5 günden daha uzun bir süre başlayan) ve diğer nozokomiyal pnömoni vakalarının tedavisi için antibiyotik ve doz seçimi dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Endike olduğu enfeksiyonlarda *Pseudomonas aeruginosa*'dan kuşku ediliyor ya da kanıtlanmışsa, aminoglikozit grubundan bir antibiyotiğin de birlikte kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.1).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Beta-laktam grubu antibiyotik almakta olan hastalarda ağır ve zaman zaman ölümcül olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) görülmüştür. DORIBAX ile tedavi başlatılmadan önce, bu gruptan diğer etkin maddelere veya beta-laktam antibiyotiklere hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesine yönelik dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. Hikayesinde bu tür reaksiyon bulunan hastalarda DORIBAX dikkatle kullanılmalıdır. DORIBAX'a karşı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkarsa, ilaca derhal son verilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Ciddi akut aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonları derhal acil tedavi uygulanmasını gerektiren bir durumdur.

Nöbetler

Doripenem dahil karbapenemlerle tedavi sırasında nöbetlerin görülebildiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Doripenemle yapılan klinik çalışmalardaki nöbetler, en yaygın olarak mevcut merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı olan (örn. inme ya da nöbet hikayesi olan), böbrek işlevleri bozulmuş ve 500 mg'dan yüksek doz uygulanan hastalarda görülmüştür.

Psödomembranöz kolit

DORIBAX kullanımıyla ilişkili olarak *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften hayatı tehdit ediciye kadar değişebilmektedir. Bu nedenle, DORIBAX uygulaması sırasında ve uygulamadan sonra diyare ile başvuran hastalarda bu tanının dikkate alınması önem taşır (bkz. Bölüm 4.8).

Duyarlı olmayan bakterilerin üremesi

Diğer antibiyotikler gibi doripenem uygulanması da duyarlılığı azalan türlerin ortaya çıkışına neden olabilir. Hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun önlemler alınmalıdır. Uzun süreli DORIBAX kullanımından kaçınılmalıdır.

Valproik asit ile ilaç etkileşimi

Doripenem ile valproik asit/sodyum valproatın birlikte kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

İnhalasyon yoluyla kullanım sonucunda pnömoni

DORIBAX deneysel olarak inhalasyon yoluyla uygulandığında, pnömoni oluşmuştur. Bu nedenle doripenem bu yöntemle uygulanmamalıdır.

Sürekli renal replasman tedavisi

Sürekli renal replasman tedavisi gören hastalarda doripenem-M-1 metabolitine maruziyet miktarı, henüz *in vivo* güvenilirlik verilerinin bulunmadığı düzeylere çıkabilir. Metabolitin hedeflenen farmakolojik etkisi yoktur ancak olası diğer farmakolojik etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle güvenilirlik açısından yakın izlem gerekir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Klinik çalışmalarda tedavi edilen diğer tanımlanmış hasta popülasyonları

Nozokomiyal pnömonili hastaların dahil edildiği iki klinik çalışmada (N=979) klinik olarak değerlendirilebilir DORIBAX uygulanmış hastaların %60'ında ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) vardı. Bunların %50'sindeki VİP, geç başlangıçlı (mekanik ventilasyona başlandıktan 5 gün sonra ortaya çıkan VİP olarak tanımlanır) idi, %54'ünün APACHE skoru 15'den yüksekti ve %32'sine birlikte aminoglikozit (%76'sına 3 günden uzun) uygulandı.

Komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastaların (N=962) dahil edildiği iki klinik çalışmada, DORIBAX uygulanmış mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastalarda enfeksiyonun en sık görüldüğü anatomik bölge %62 ile apendiks idi. Bunların %51'inde

enfeksiyon yaygın peritonit temelinde gelişmişti. Diğer enfeksiyon kaynakları arasında kolon perforasyonu (%20), komplike kolesistit (%5) ve diğer bölgelerin enfeksiyonları (%14) bulunuyordu. Hastaların başlangıçta %11'inde APACHE-II skoru 10'dan yüksekti, %9.5'unda post-operatif enfeksiyon vardı, %27'sinde tek ya da multipl intraabdominal abse vardı ve %4'ünde duruma bakteriyemi eşlik ediyordu.

Komplike idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların (N=1,179) dahil edildiği iki klinik araştırmada, DORIBAX uygulanmış hastaların mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir olanların %52'sinde komplike alt idrar yolları enfeksiyonu ve %48'inde ise pyelonefrit (%16'sı komplike olan) bulunuyordu. Hastaların başlangıçta toplamda %54'ünde inatçı komplikasyon vardı, %9'unda duruma bakteriyemi eşlik ediyordu ve %23'ü levofloksasine dirençli üropatojenlerle enfekte olmuştu.

Faz 3 çalışmalara dahil edilmediğinden, bağışıklık sistemi ileri derecede baskılanmış olan, immün supresif tedavi kullanan ve nötropenisi olan hasta popülasyonunda deneyim kısıtlıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Doripenem, sitokrom P450 (CYP450) üzerinden metabolize olmaz ya da çok az miktarda olur. Yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçlarına göre doripenemin CYP450 aktivitesini inhibisyonu ya da indüksiyonu beklenmez. Bu nedenle CYP450 ile ilişkili ilaç etkileşimi beklenmez (bkz. Bölüm 5.2).

Doripenem, birlikte uygulandığında serum valproik asit konsantrasyonlarını anlamlı derecelerde tedavi düzeylerinin altına düşürür. Azalmış valproik asit düzeyleri nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir. Yapılan bir etkileşim çalışmasında serum valproik asit konsantrasyonları belirgin olarak azalmıştır (EAA %63 oranında azalmıştır). Görülen etkileşim hızlı başlangıçlı olmuştur. Çalışmada hastalara yalnızca 4 doz doripenem uygulandığından, birlikte daha uzun süreli kullanıldığında, valproik asit düzeylerinin daha da fazla azalması beklenmelidir. Diğer karbapenemlerle birlikte uygulandığında da, yaklaşık 2 günde %60 ile 100 arasında olacak şekilde valproik asit düzeylerinde azalmalar bildirilmiştir. Bu nedenle alternatif alternatif antibakteriyel ya da ek antikonvülsif tedaviler gündeme getirilmelidir.

Probenesid aktif renal tübüler sekresyon için doripenem ile yarışır ve doripenemin renal klirensini azaltır. Yapılan bir etkileşim çalışmasında probenesidle birlikte uygulandığında, ortalama doripenem EAA'yı %75 arttırmıştır. Bu nedenle probenesidin DORIBAX ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Renal tübüler sekresyonla elimine edilen diğer ilaçlarla olası bir etkileşim gözardı edilmemelidir.

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

Doripenemin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DORIBAX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Doripenemin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, doripenemin sütle atıldığı gösterilmiştir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DORIBAX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve DORIBAX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Doripenem tedavisinin erkek ve kadın fertilitésini üzerine olan olası etkileriyle ilgili klinik bir veri bulunmamaktadır. Günde 1 g/kg'a kadar olan yüksek dozlarda intravenöz doripenem enjeksiyonunun, uygulamanın yapıldığı erkek ve dişi sıçanlarda ya da bu sıçanlardan doğan

sıçanların postnatal gelişimi veya üreme yeteneğinde herhangi bir advers etkisi görülmemiştir (insanlarda en az 8 saatte bir uygulanan 500 mg'lık doza karşılık gelen dozlarla sağlanan EAA değerlerine dayanarak).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Faz 2 ve faz 3 klinik araştırmalarda güvenlilik yönüyle değerlendirilen 3,142 erişkin hastada (1,817'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 yaygın karşılaşılan advers reaksiyonlar, baş ağrısı (%10), diyare (%9) ve bulantı (%8) idi.

Faz 1, 2 ve 3 klinik araştırmalarda DORIBAX'ı her 8 saatte bir 4 saatlik infüzyon yoluyla 1 g'lık dozlarda alan yaklaşık 500 hastadaki güvenlilik profili, ilacı her 8 saatte bir 500 mg dozunda alanlardakilerle paralel olarak bulunmuştur.

Advers reaksiyonlar:

Klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir görölme sıklığı grubunda istenmeyen etkiler reaksiyonun ciddiyetine göre sıralanmıştır. DORIBAX ile klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde tanımlanmış advers ilaç reaksiyonları:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Oral kandidiyazis, vulvomikotik enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Anafilaksi (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbetler (bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: *C. difficile* koliti (bkz. Bölüm 4.4)

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Hepatik enzimlerde artış

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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).

Döküntü, doripenem uygulaması bittikten sonraki 10 gün içerisinde ortadan kalkmıştır.

Doz aşımı durumunda, DORIBAX tedavisine son verilmeli ve böbrek yoluyla eliminasyon gerçekleşinceye kadar genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır. DORIBAX sürekli renal replasman tedavisi veya hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 5.2). Ancak doz aşımı tedavisinde her iki tedavi yönteminin de kullanımıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, karbapenemler

ATC kodu: J01D H04

Etki mekanizması

Doripenem, karbapenem grubu sentetik bir 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.

Doripenem ile yürütülen *in vitro* testlerde, 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. Diğer karbapenemlere dirençli patojen türleri, genelde doripeneme de çapraz direnç geliştirebilmektedir. Metisiline dirençli stafilkokklar her zaman için doripeneme dirençli olarak kabul edilmelidir. Karbapenemler dahil tüm antimikrobiyal ajanlar için, doripenemin dirençli bakteriyel suşlar için seçici olduğu gösterilmiştir.

Sınır değerler

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST; *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) tarafından çeşitli türler için belirlenmiş duyarlı (S) ve dirençli (R) türler için sınır MIC değerleri aşağıdaki gibidir:

| | |
|--|---|
| Türle ilişkisiz olarak: | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| Stafilkokklar: | metisilin için geçerli sınır değerleri |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> türleri: | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> türleri: | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>S. pneumoniae</i> dışındaki diğer <i>Streptococcus</i> türleri: | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>S. pneumoniae</i> : | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| Enterokokklar | “uygun olmayan hedef” |
| <i>Haemophilus</i> türleri: | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | YK (yetersiz kanıt) |
| Anaeroplara | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ve $R > 1 \text{ mg/l}$ |

Duyarlılık

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

Avrupa Birliği ÷lkelerinde karbapenemlere dirençli organizmalara bağlı yerel enfeksiyon k÷melenmeleri bildirilmiştir. Aşağıdaki bilgiler yalnızca mikroorganizmaların doripeneme duyarlı olup olmadığına bir rehber olabilmesi amacıyla verilmektedir.

Yaygın olarak duyarlı t÷rler:

Gram pozitif aeroplur:

- Enterococcus faecalis**§
- Staphylococcus aureus* (yalnızca metisiline duyarlı t÷rler)*^
- Staphylococcus* t÷rleri (methicillin susceptible strains only)^
- Streptococcus pneumoniae**
- Streptococcus* t÷rleri

Gram negatif aeroplur

- 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* t÷rleri
- Serratia marcescens*
- Shigella* t÷rleri

Anaeroplur:

- Bacteroides fragilis**
- Bacteroides caccae**
- Bacteroides ovatus*
- Bacteroides uniformis**
- Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**
Bilophila wadsworthia
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas türleri
Prevotella türleri
Sutterella wadsworthensis

Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter türleri
Burkholderia cepacia\$+
*Pseudomonas aeruginosa**

Doğal olarak dirençli organizmalar:

Gram pozitif aeroplara:

Enterococcus faecium

Gram negatif aeroplara:

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella türleri

* aktivitenin klinik araştırmalarda gösterilmiş olduğu türler

\$ orta derecede doğal duyarlı türler

+ Avrupa birliğine üye olan bir ya da daha fazla ülkede > %50 edinilmiş direnç görülmüş türler

^ tüm metisiline dirençli stafilokoklar doripeneme de dirençli olarak kabul edilmelidir

Klinik etkililik

Ventilatör ilişkili pnömoni

Geç başlangıçlı ventilatör ilişkili pnömonisi (VİP) olan 233 hastalık bir araştırmada, 10 günlük bir imipenem/silastatin şemasıyla (her sekiz saatte bir 1 saatlik infüzyonla 1 g) karşılaştırılan 7 günlük deneysel bir doripenem şemasının (her sekiz saatte bir 4 saatlik infüzyonla 1 g) eşit etkililik gösteremediği ispatlanamamıştır. Çalışmada hastaların belirlenmiş ek tedavileri almalarına izin verilmiştir. Çalışma, bağımsız bir veri monitorizasyon komitesinin önerisi doğrultusunda planlanandan önce sonlandırılmıştır.

10. günden sonra gerçekleştirilen tedavi sonrası vizitteki klinik tedavi oranı, primer tedavi amaçlı analiz (MITT) (doripenem için %45.6'ya karşılık imipenem/silastatin için %56.8; %95GA: %-26.3; %3.8) ve ko-primer mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir (ME) (doripenem için %49.1 [28/57]'e karşılık imipenem/silastatin için %66.1 [39/59]); %95 GA: %-34.7; %0.8) analiz setleri açısından doripenem tedavi kolunda sayısal olarak düşüktü. MITT analiz setindeki, 28 günlük tüm nedenlere bağlı toplam mortalite oranı sayısal olarak yüksek (doripenem için %21.5'a karşılık imipenem/silastatin için %14.8; %95 GA: %-5.0; %18.5) bulundu. Doripenem ile imipenem/silastatin kolları arasındaki klinik tedavi oranları arasındaki fark, APACHE skorunun 15'den yüksek olduğu hastalarda (doripenem için 16/45 [%36]ya karşılık imipenem/silastatin için 23/46 [%50]) ve *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte hastalarda (doripenem için 7/17 [%41]'e karşılık imipenem/silastatin için 6/10 [%60]) daha fazlaydı.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Sağlıklı gönüllülerde 1 saat boyunca uygulanan 500 mg doripenemin ortalama C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 23 mcg/ml ve 36 mcg.saat/ml olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde 4 saat boyunca uygulanan 500 mg ve 1 g doripenemin ortalama C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 8 mcg/ml ve 17 mcg/ml, ve 34 mcg.saat/ml ve 68 mcg.saat/ml olarak bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonları normal bireylerde 7 ile 10 gün süreyle her sekiz saatte bir 500 mg veya 1 g doripenemin multipl intravenöz infüzyonu sonrası ilaç birikimi olmamıştır.

Kistik fibrozisi olan erişkin hastalarda doripenem tek doz farmakokinetiği (4 saatlik infüzyon sonrası) kistik fibrozise sahip olmayan hastalar ile tutarlıdır. Kistik fibrozisi olan hastalarda doripenem güvenliliği ve etkililiğini 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, ekstrasellüler sıvı hacmine benzer şekilde yaklaşık 16.8 litredir. Doripenem, uterus dokusu, retroperitoneal sıvı, prostat dokusu, safra kesesi dokusu ve idrar gibi çeşitli vücut sıvı ve dokularına iyi penetre olur.

Biyotransformasyon

Doripenemin mikrobiyolojik olarak inaktif açık halkalı bir metabolit haline biyotransformasyonu, başlıca dehidropeptidaz-I aracılığıyla gerçekleşir. Doripenem, sitokrom P450 (CYP450) tarafından metabolizasyona hemen hiç uğramaz. Yapılan *in vitro* çalışmalarda doripenemin CYP izoformları olan 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A4'ün inhibisyonu ya da indüksiyonuna neden olmamıştır.

Eliminasyon

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

Böbrek yetmezliği:

Tek 500 mg DORIBAX dozundan sonra, yaşa göre eşleştirilmiş böbrek fonksiyonları normal olan (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.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda mikrobiyolojik olarak açık halkalı inaktif metabolitin (doripenem-M-1) EAA'nı sağlıklı olgulara kıyasla hatırı sayılır derecelerde artmıştır. Orta derecede ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) gören hastalarda DORIBAX'ın dozunun ayarlanması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, 12 hastaya 500 mg doripenemin tek dozda bir saatlik intravenöz infüzyonla uygulanmasıyla, böbrek yetmezliği olmayan sağlıklı bireylere kıyasla doripeneme ve doripenem-M-1'e sistemik maruziyet artmıştır. 12 saat boyunca sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (SVVH) uygulandığında ortamdan uzaklaştırılabilen doripenem ve doripenem-M-1 miktarı, yaklaşık olarak sırasıyla uygulanan dozun %28 ve %10'u kadar olmuştur; oniki saat boyunca SVVHDF (sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon) uygulamasıyla ise bu miktarlar %21 ve %8 olarak bulunmuştur. SSRT gören hastalardaki dozaj önerileri 500 mg'lık dozu 1 saatlik infüzyonla alan böbrek fonksiyonları normal hastalardakine benzer sistemik maruziyet miktarını sağlamak, doripenem ile doripenem-M-1 metabolitlerinin maruziyet miktarlarını konsantrasyonlarını dozlar arasındaki sürenin en az %35'inde MIC değerlerinin 1 mg/l'nin üzerinde tutabilmek ve doripenem and doripenem-M-1 metabolitlerinin maruziyet miktarlarını sağlıklı bireylerde her 8 saatte bir 1 g doripenem infüzyonuyla sağlanan miktarların altında tutabilmeyi amaçlayarak geliştirilmiştir. Dozaj önerileri son dönem böbrek yetmezliği olan ve sürekli renal replasman tedavisi alan bireylerden modelleme yöntemiyle derlenmiş ve kronik böbrek yetmezliği hastalarına kıyasla, akut böbrek yetmezliği durumunda karbamepemlerin böbrek dışı yollarla klirensinde olabilecek artışlar gözönünde tutulmuştur. Bu hasta grubunda doripenem-M-1'in eliminasyonu düşüktü ve yarılanma ömrü (ve EAA) tatmin edici bir şekilde belirlenemedi. Bu nedenle sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda sağlanan maruziyetin hesaplanandan daha yüksek olabileceği ve buna bağlı olarak metabolitin maruziyetinin de sağlıklı bireylerde 1 g doripenemin her 8 saatte bir 1 saatlik infüzyonuyla sağlanan maruziyetten daha yüksek olabileceği ihmal edilmemelidir. Metabolitin antimikrobiyolojik etkinliği dışındaki farmakolojik etkileri konusunda veri bulunmadığından, metabolite maruziyette artışın *in vivo* sonuçları bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda, doripenemin dozu önerilenden daha yüksek tutulursa doripenem-M-1 metabolitine sistemik maruziyet daha da artabilir. Bu tür bir artışın klinik etkileri bilinmemektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği için hemodiyaliz tedavisi görenlerde doripenem ve doripenem-M-1'e sistemik maruziyet, sağlıklı bireylerde kıyaslandığında belirgin şekilde artmıştır.

Son dönem böbrek yetmezliği olan 6 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada 500 mg tek doz doripenemin intravenöz infüzyonla uygulanması sonrası 4 saatlik bir hemodiyaliz seansı ile

doripenem and doripenem-M-1 miktarları, sırasıyla yaklaşık %46 ve %6 oranında temizlenebilmiştir. İntermittan hemodiyaliz ya da sürekli renal replasman tedavisi dışındaki diğer diyaliz yöntemleriyle tedavi gören hastalarda dozaj önerileri yapabilecek yeterli bilgi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaş:

Yaşın doripenem farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 66 ile 84 yaşları arasındaki sağlıklı erkek ve kadın olgularda değerlendirilmiştir. Doripenem EAA değeri, yaşlı erişkinlerde genç erişkinlere kıyasla %49 daha fazladır. Bu değişiklik esas olarak, böbrek fonksiyonlarında olan yaşla ilişkili değişikliklere bağlanmıştır. Orta ya da ağır böbrek yetmezliği olan hastalar dışında yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

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.

İrk:

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Diğer beta-laktam antimikrobiyal ajanlara benzer şekilde, plazma doripenem konsantrasyonunun, enfeksiyon yapıcı organizmanın MIC değerini aştığı zaman noktasının (%T > MIC) etkililik ile iyi bir ilişki gösterdiği, klinik öncesi farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) çalışmalarda ortaya konulmuştur. Tamamlanmış faz 3 araştırmalarından ve popülasyon farmakokinetik verilerinden elde edilen patojen duyarlılık sonuçlarının

kullanıldığı Monte-Carlo simülasyonlarında nozokomiyal pnömoni, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve komplike intra-abdominal enfeksiyonları olan hastaların %90'dan fazlasında her derecedeki böbrek fonksiyonları için %35 düzeyindeki %T > MIC hedefine ulaşılabildiğine işaret etmektedir.

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. Durumu ileri derecede ciddi olan ya da immün yanıtın bozulmuş olduğu hastalarda, bilinen ya da kuşku edilen patojen(ler) için MIC değerinin > 0.5 mg/l olduğu gösterilmiş ya da bu değere ulaşılması hedeflenmişse, hastaların en az %95'inde %50'lik bir T>MIC hedefine ulaşabilmek için 4 saatlik bir infüzyon süresi daha uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.2). 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 desteklemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve genotoksisiteyi araştıran klasik çalışmalara dayanan klinik öncesi güvenlilik verileri insanlar için özel bir risk göstermez. Ancak tekrarlayan doz toksisite çalışmalarının tasarımları ve hayvanlarla insanlar arasındaki farmakokinetiğin farklılıkları nedeniyle bu çalışmalarda hayvanlarda sürekli maruziyet temin edilememiştir.

Sıçan ve tavşanlarda reproduktif toksisite gözlenmemiştir. Buna rağmen araştırmalar hayvanlardaki günlük doripenem maruziyetinin ancak %10'unu sağlayabilen tek dozla yapıldığından, bu çalışmalardan elde edilen verilerin klinikteki olası etkilerle ilişkisi kısıtlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Formülasyonda yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.3'te belirtilenlerin dışında, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

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 30°C altındaki oda sıcaklığında 1 saat süreyle bekletilebilir.

İnfüzyon torbası içinde seyreltikten sonra oda sıcaklığında ya da buzdolabında saklanan DORIBAX infüzyon çözeltilerinin uygulanması aşağıdaki tabloda verilen sürelerde tamamlanmalıdır.

DORIBAX'ın rekonstitüsyonu, seyreltilmesi ve infüzyonunun tamamlanması için gereken toplam süre

| İnfüzyon çözeltisi | Oda sıcaklığında saklanan çözelti | Buzdolabında (2-8°C) saklanan çözelti |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti | 12 saat | 72 saat* |
| 50 mg/ml (%5) dekstroz enjeksiyonluk çözelti ⁺ | 4 saat | 24 saat* |

* 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 enjeksiyonluk çözelti, 1 saatten daha uzun infüzyon süreleri için kullanılmamalıdır.

Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite süresi yalnızca yukarıdaki tabloda verilen çözeltiler için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün sulandırılarak seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdan önce ve kullanım sırasındaki saklama süre ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma/ seyreltme işlemi mikrobiyal kontaminasyon riskini tamamen ortadan kaldıracak şekilde kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece 2-8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

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: 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

Her flakon tek kullanımlıktır.

DORIBAX, sulandırıldıktan (rekonstitüe edildikten) sonra infüzyon öncesinde uygun çözeltilerle seyreltilerek kullanılır.

500 mg'lık flakonlar kullanılarak 500 mg dozunda DORIBAX infüzyon çözeltisinin hazırlanması:

- 1- DORIBAX toz flaconu içine, 10 ml steril enjeksiyonluk su ya da %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ekleyiniz ve süspansiyon oluşturmak üzere hafif hareketlerle çalkalayınız.
- 2- Süspansiyonun yabancı madde içerip içermediğini görsel olarak muayene ediniz. Not: Süspansiyon doğrudan infüze edilerek kullanılamaz.
- 3- Bir enjektör ve iğne kullanarak süspansiyonu çekiniz ve daha sonra 100 ml %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ya da %5 dekstroz enjeksiyonluk çözelti içeren bir infüzyon torbasına aktarınız; ilaç çözelti içinde tamamen çözünerek berraklaşmaya kadar karıştırınız. 500 mg'lık doripenem dozunun uygulanması için bu çözeltinin tamamını infüze ediniz.

500 mg'lık flakonların kullanılarak 250 mg dozunda DORIBAX infüzyon çözeltisinin hazırlanması:

- 1- DORIBAX toz flakonu içine, 10 ml steril enjeksiyonluk su ya da enjeksiyonluk %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ekleyiniz ve süspansiyon oluşturmak üzere hafif hareketlerle çalkalayınız.
- 2- Süspansiyonun yabancı madde içerip içermediğini görsel olarak muayene ediniz. Not: Süspansiyon doğrudan infüze edilerek kullanılamaz.
- 3- Bir enjektör ve iğne kullanarak süspansiyonu çekiniz ve daha sonra 100 ml %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ya da %5 dekstroz enjeksiyonluk çözelti içeren bir infüzyon torbasına aktarınız; ilaç çözelti içinde tamamen çözünerek berraklaşınca kadar karıştırınız.
- 4- Torbadaki çözeltinin 55 ml'sini çekiniz ve atınız. 250 mg'lık doripenem dozunun uygulanması için kalan çözeltinin tamamını infüze ediniz.

DORIBAX infüzyon çözeltisinin görünümü, berrak ve renksiz bir çözelti ile berrak 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