

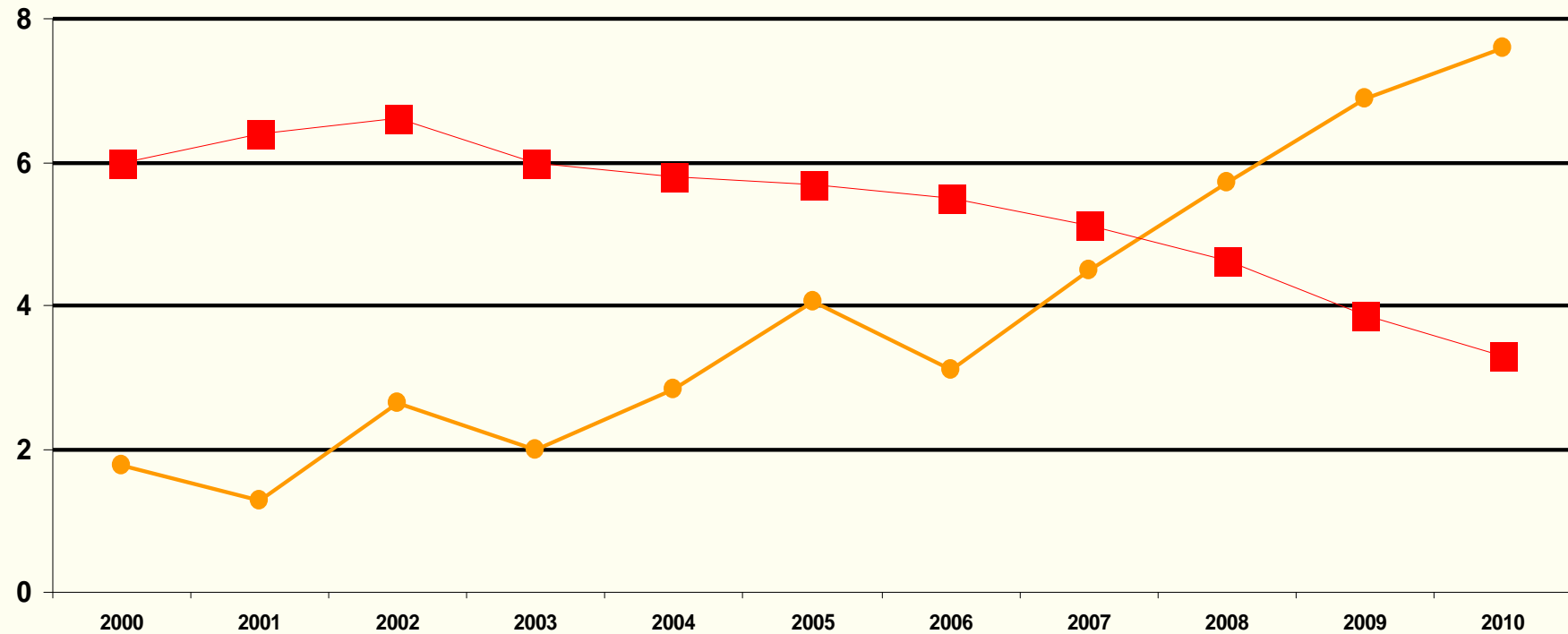
# CARBEPENEMES

## ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE ELLOS?

# PRO

Dr José Garnacho Montero  
Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias.  
Unidad de Cuidados Intensivos  
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

# EVOLUCION DEL CONSUMO DE CARBAPENEMES EN UCI. 2000-2010



● MEROPENEM ■ IMIPENEM

# ENVIN-UCI. AÑO 2010. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

ANTIBIÓTICO	N	%	Duración Tratamiento		Peso global Días Tratamiento
			Media	DE	
Amoxicilina-Clavulánico	2.148	9,23	4,81	3,66	10.326
Piperacilina-Tazobactam	2.127	9,14	7,22	5,66	15.358
Meropenem	1.767	7,59	8,07	6,42	14.265
Cefazolina	1.639	7,04	2,37	1,28	3.888
Levofloxacinó	1.437	6,17	6,43	5,20	9.240
Linezolid	1.210	5,20	7,97	6,57	9.647
Ceftriaxona	1.034	4,44	5,43	3,71	5.610
Vancomicina	985	4,23	5,55	5,55	5.471
Cefotaxima	832	3,57	5,33	3,71	4.436
Ciprofloxacino	774	3,33	6,93	7,26	5.362
Imipenem-Cilastatina	764	3,28	7,90	6,98	6.039
Cefuroxima	752	3,23	2,46	1,42	1.853
Amikacina	731	3,14	7,40	7,44	5.407
Fluconazol	630	2,71	8,55	6,66	5.389
Metronidazol	551	2,37	5,05	4,62	2.781
Gentamicina	447	1,92	4,61	4,48	2.062
Ceftazidima	317	1,36	7,75	7,76	2.458
Cotrimoxazol (Trimetoprim-Sulfametoxazol)	299	1,28	8,68	8,24	2.595
Cefepime	288	1,24	7,57	7,72	2.181
Colistina (Colimicina)	258	1,11	10,52	10,09	2.715
Caspofungina	256	1,10	9,34	8,47	2.390
Clindamicina	250	1,07	6,24	4,35	1.559
Teicoplanina	245	1,05	6,86	6,61	1.681
Tigeciclina	243	1,04	9,58	9,75	2.327
Cloxacilina	242	1,04	6,86	6,41	1.660
DDS Faringea	239	1,03	10,53	10,34	2.516
Tobramicina	233	1,00	6,25	5,82	1.457
DDS Farin-Gástrica	223	0,96	13,59	12,28	3.031
Aciclovir	220	0,95	7,12	5,18	1.566
Ampicilina	201	0,86	5,74	4,92	1.153
Daptomicina	195	0,84	8,33	9,64	1.624
Anidulafungina	146	0,63	10,45	9,87	1.526
Azitromicina	141	0,61	6,75	7,59	952
Aztreonam	131	0,56	6,43	8,31	842
Voriconazol	129	0,55	9,46	8,52	1.220
Ganciclovir	125	0,54	11,86	11,87	1.482
Rifampicina	113	0,49	8,77	8,76	991
Ertapenem	89	0,38	5,62	3,82	500
Claritromicina	82	0,35	6,60	5,47	541
Anfotericina B liposomal	78	0,34	10,95	8,91	854
Mupirocina	73	0,31	4,34	1,56	317
Isoniacida	63	0,27	9,52	8,38	600
Doripenem	47	0,20	12,15	14,67	571
Doxiciclina	43	0,18	7,28	4,81	313

¿Son todos los carbepenemes iguales?



# Carbapenemes disponibles

CARBAPENEM	GRAM +	GRAM -	ANAEROBIOS
Doripenem	Staph, Strep, E. faecalis	Enterobacteriaceae (AmpC & ESBL), H. Infl, Moraxella, Pseudomonas, Acinetobacter.	Bacteroides, Peptostreptococcus, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium
Ertapenem	Staph, Strep	Enterobacteriaceae (AmpC & ESBL), H. Influenzae, Moraxella.	Bacteroides, Peptostreptococcus, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium
Imipenem- cilastatin	Staph, Strep, E. faecalis	Enterobacteriaceae (AmpC & ESBL), H. Infl, Moraxella, Pseudomonas, Acinetobacter	Bacteroides, Peptostreptococcus, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium
Meropenem	Staph, Strep, E. faecalis	Enterobacteriaceae, Bacteroides, H. Influenzae, Moraxella, Pseudomonas, Acinetobacter, Burkholderia	Bacteroides, Peptostreptococcus, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium

No es eficaz frente a : E. faecium, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas

## DORIPENEM

- Destaca su elevada actividad *in vitro* frente a BGN especialmente *Pseudomonas aeruginosa* más favorable que Imipenem y Meropenem.
- Indicación en ficha técnica para perfusión extendida (no la tienen otros carbapenemes): Optimización de perfil farmacocinético
- Excelente perfil de seguridad

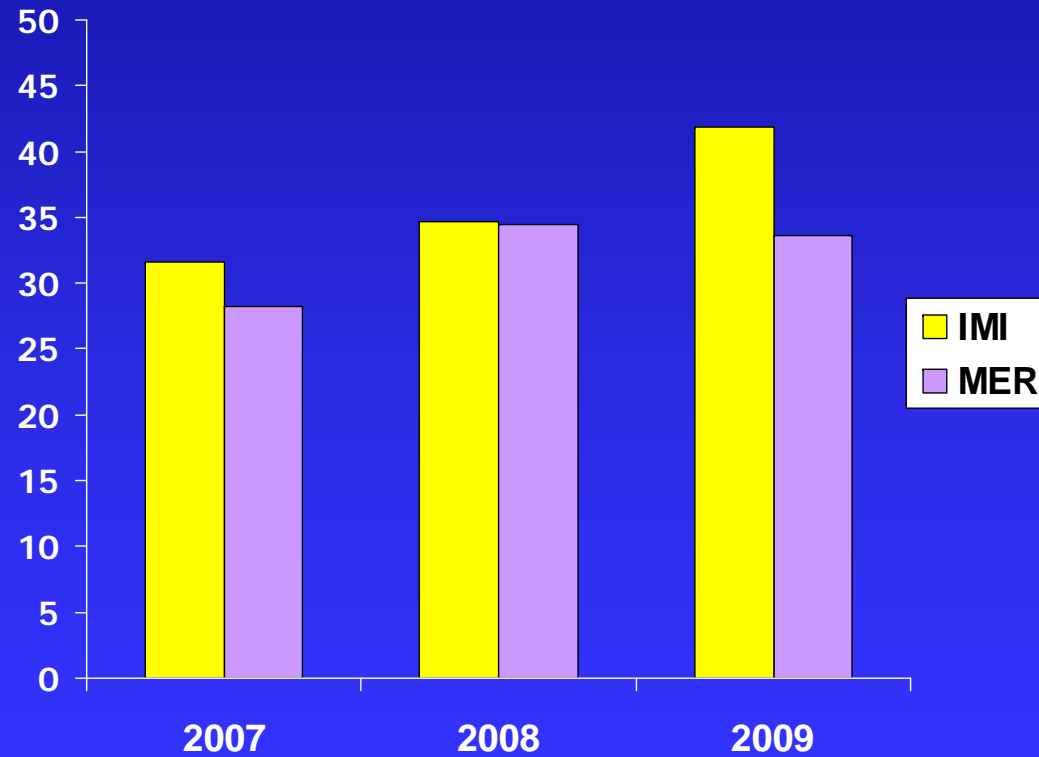
# Actividad de carbapenemes frente a BGN en 16 países (Europa, Oriente Medio y África)

## Estudio COMPACT

### ACTIVIDAD ACUMULADA DE LOS TRES CARBAPENEMES

	MIC (mg/L)															
	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64
<i>All pathogens (n=4498)</i>																
doripenem	0.0	0.2	2.1	19.1	35.5	45.8	57.3	67.1	73.0	77.8	82.1	86.3	90.0	91.7	94.0	100.0
imipenem	0.0	0.0	0.1	0.3	0.5	1.1	14.8	38.1	47.5	66.3	75.5	78.3	80.2	82.7	88.0	100.0
meropenem	0.0	0.1	1.0	14.2	31.8	41.2	52.0	61.8	69.3	74.7	78.8	82.5	85.3	87.5	91.0	100.0
<i>Pseudomonas species (n=2171)</i>																
doripenem	0.0	0.1	0.1	0.5	3.5	14.5	32.3	48.1	58.0	65.9	73.5	80.8	87.8	91.0	94.4	100.0
imipenem	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	1.0	2.4	10.7	44.9	61.4	65.8	69.0	73.8	82.9	100.0
meropenem	0.0	0.1	0.1	0.4	1.7	7.9	22.5	38.2	51.0	59.8	66.7	73.3	78.5	82.6	88.4	100.0
<i>Enterobacteriaceae (n=1910)</i>																
doripenem	0.1	0.4	4.8	44.4	79.0	90.4	95.5	97.7	98.7	99.3	99.6	99.7	99.8	99.8	99.9	100.0
imipenem	0.0	0.0	0.3	0.6	1.2	1.8	32.4	82.0	92.7	96.1	98.2	99.2	99.5	99.6	99.7	100.0
meropenem	0.1	0.2	2.2	32.9	72.6	87.1	95.3	97.6	98.5	99.1	99.3	99.6	99.7	99.7	99.8	100.0
<i>Other Gram-negatives (n=417)</i>																
doripenem	0.0	0.0	0.0	0.2	2.6	4.6	12.0	25.9	34.1	41.0	46.3	53.5	57.1	58.5	65.0	100.0
imipenem	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	6.2	23.0	31.4	41.3	44.6	47.5	49.9	51.8	60.7	100.0
meropenem	0.0	0.0	0.2	0.2	1.7	4.8	7.2	20.4	30.7	40.3	47.5	51.6	54.7	57.6	63.8	100.0

# Resistencia de *P aeruginosa* a carbapenemes: Datos ENVIN



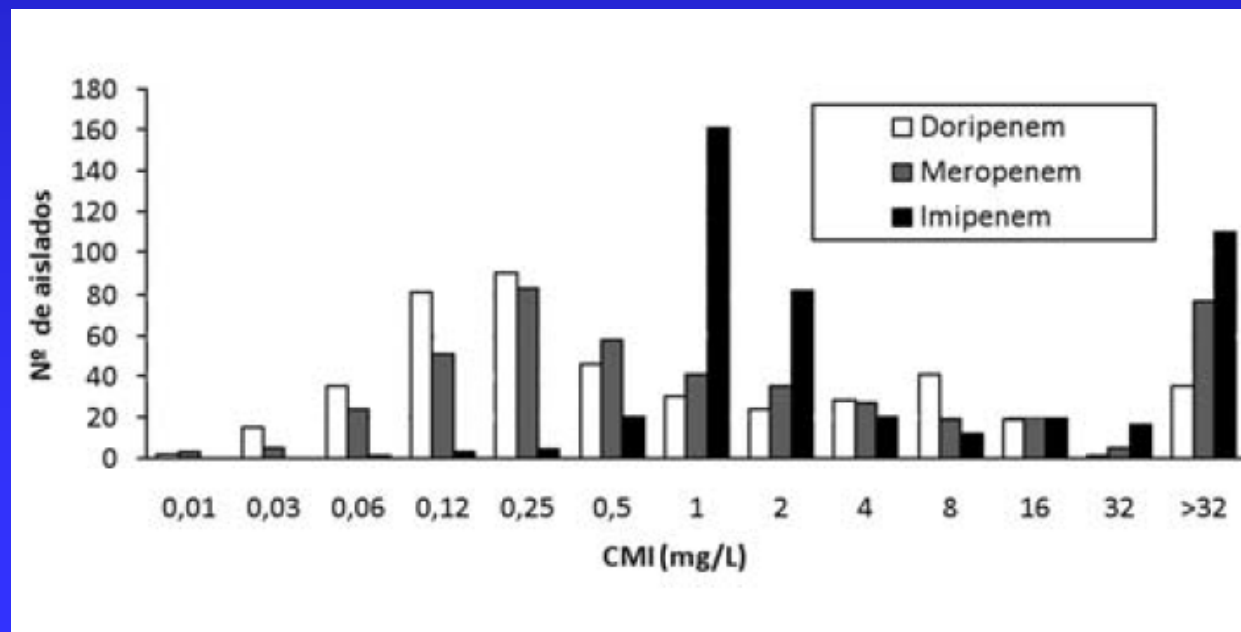


# Actividad de carbapenemes frente a BGN en España. Estudio COMPACT

- Considerando todos los aislamientos, doripenem presentó la mayor actividad intrínseca: CMI50 de 0,12 mg/L.
- Los valores correspondientes de meropenem e imipenem fueron dos (0,25 mg/L) y ocho (1 mg/L) veces superiores a los de doripenem.
- Cuando se analizaron todas las enterobacterias juntas, los valores de CMI50 y CMI90 de doripenem y meropenem fueron similares (0,03 y 0,12 mg/L, respectivamente) distanciándose claramente de los del imipenem (0,25 y 1 mg/L).

# Actividad frente a *Pseudomonas* spp. en España. Estudio COMPACT

Las CMI50 y CMI90 fueron más bajas para doripenem (0,5 y 16 mg/L) que para meropenem (1 y  $\geq 64$  mg/L) o imipenem (2 y  $\geq 64$  mg/L).



# No diferencias de actividad frente a *Acinetobacter* spp. en España. Estudio COMPACT

Microorganismo (nº aislados)	Antibiótico	CMI (mg/L)			%	
		Rango	50	90	Sensible	Resistente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (448)	Imipenem	0,06-64	2	64	64,7	32,6
	Meropenem	0,015-64	0,5	64	66,9	22,7
	Doripenem	0,015-64	0,25	16	66,9	21,4
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i> (5)	Imipenem	0,5-64	-	-	-	-
	Meropenem	0,12-64	-	-	-	-
	Doripenem	0,12-64	-	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp. (70)	Imipenem	0,06-64	64	64	25,7	71,4
	Meropenem	0,25-64	64	64	25,7	70,0
	Doripenem	0,12-64	64	64	24,3	71,4
<i>Acinetobacter</i> spp. (2)	Imipenem	0,25-64	-	-	-	-
	Meropenem	0,12-2	-	-	-	-
	Doripenem	0,5-2	-	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (9)	Imipenem	0,12-64	-	-	-	-
	Meropenem	0,03-64	-	-	-	-
	Doripenem	0,03-64	-	-	-	-

# Actividad frente a *Acinetobacter* spp

Mayor actividad de doripenem en cepas que expresan carbapenemas OXA-58

Clinical isolates/ antimicrobial agent	% isolates with MIC >8 µg/mL	MIC (µg/mL)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
All strains (n = 87)				
Doripenem	54	8	256	0.06–256
Imipenem	57.5	16	128	0.1–128
Meropenem	64.4	16	64	1–64
OXA-58-positive (n = 12)				
Doripenem	33	4	8	2–128
Imipenem	100	16	64	16–64
Meropenem	100	16	64	8–64
OXA-24-positive (n = 19)				
Doripenem	100	256	256	128–256
Imipenem	100	128	128	16–128
Meropenem	100	64	64	8–64

# Actividad frente a Gram-positivos

- Doripenem presenta una buena actividad frente a bacterias grampositivas, siendo ligeramente menos activo o comparable a imipenem, pero más activo que meropenem (con valores CMI 2-4 veces más bajos) y ertapenem.

# Actividad *in vitro* frente a los Gram-positivos de los cuatro carbapenemes

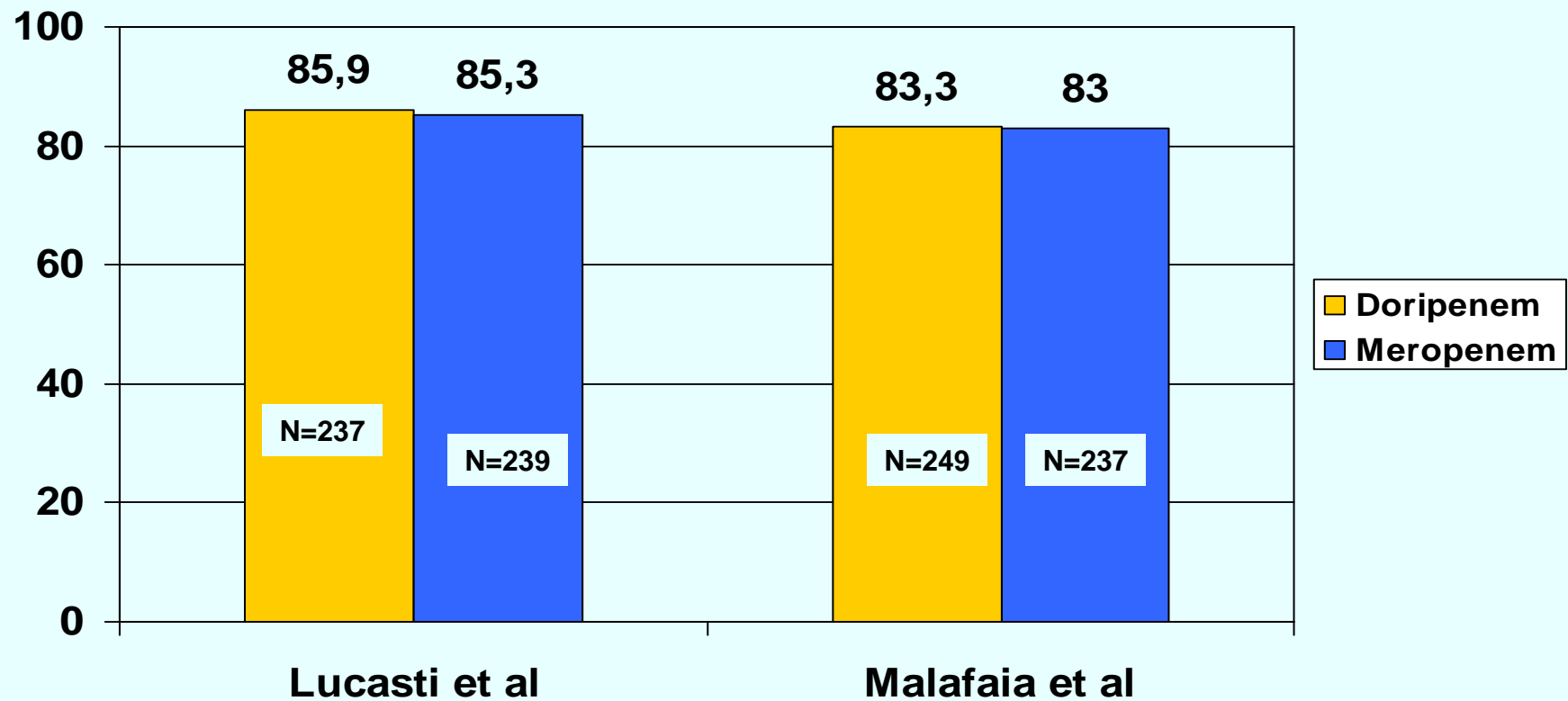
Organism	Doripenem		Meropenem		Imipenem		Ertapenem	
	MIC <sub>50</sub> , µg/mL	MIC <sub>90</sub> , µg/mL	MIC <sub>50</sub> , µg/mL	MIC <sub>90</sub> , µg/mL	MIC <sub>50</sub> , µg/mL	MIC <sub>90</sub> , µg/mL	MIC <sub>50</sub> , µg/mL	MIC <sub>90</sub> , µg/mL
MSSA	0.06	0.05	0.12	0.12	≤0.5	≤0.5	0.12	0.25
MRSA	16	16	16	32	32	32	8	>32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
Penicillin sensitive	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	0.015	0.015
Penicillin intermediate	-	0.12	0.25	0.12	0.12	0.06	0.12	0.25
Penicillin resistant	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	8	8	16	>8	>8	8	16
<i>Enterococcus faecium</i>	>16	>16	>16	>16	>8	>8	>8	>8

# Ensayos clínicos con Doripenem

- Infección abdominal complicada (2)
  - Comparador: Meropenem
- Infección del tracto urinario (1)
  - Comparador: Levofloxacino
- Neumonía nosocomial (2)
  - Comparadores: Imipenem/ Piperacilina-tazobacam

# Eficacia de doripenem en infecciones intra-abdominales complicadas.

Resultados de 2 estudios fase III, aleatorizados doble ciego





# Características clínicas de los pacientes incluidos en EC de infección intra-abdominal

Characteristic	Doripenem (n = 163)	Meropenem (n = 156)
Age		
Mean (SD), y	46.9 (18.1)	46.4 (17.5)
Range, y	18-93	18-84
≥65 Years, no. (%)	28 (17.2)	29 (18.6)
Sex, no. (%)		
Male	106 (65.0)	94 (60.3)
Female	57 (35.0)	62 (39.7)
Race, no. (%)		
White	109 (66.9)	107 (68.6)
Hispanic/Latino	39 (23.9)	37 (23.7)
Black	14 (8.6)	10 (6.4)
Asian	1 (0.6)	2 (1.3)
Height, mean (SD), cm	170.7 (9.8)	169.2 (9.6)
Weight, kg		
Mean (SD)	76.6 (17.0)	77.9 (18.1)
Range	38.6-135.5	40-160
Body mass index, mean (SD), kg/m <sup>2</sup>	26.3 (5.3)	27.2 (5.6)
APACHE II score ≤10, no. (%)	148 (90.8)	143 (91.7)
Anatomic site,* no. (%)		
Appendix	100 (61.3)	91 (58.3)
Colon	32 (19.6)	32 (20.5)
Biliary/cholecystitis	11 (6.7)	11 (7.1)
Small bowel	10 (6.1)	8 (5.1)
Stomach/duodenum	3 (1.8)	5 (3.2)
Parenchymal/liver	4 (2.5)	4 (2.6)
Other	8 (4.9)	9 (5.8)

Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study\*

Jean Chastre, MD; Richard Wunderink, MD; Philippe Prokocimer, MD; Michael Lee, PhD; Koné Kaniga, PhD; Ian Friedland, MD

- Estudio aleatorizado abierto
  - Doripenen 500 mg iv/8 h en pc durante 4 horas
  - Imipenen 500 mg iv/6h o 1g/8 h en 30-60 min
- 531 pacientes con NAVM
- Similar curación clínica: D: 68,3% e I: 64,2%
- Similar curación microbiológica: D: 59% e I: 57,8%

# Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study\*

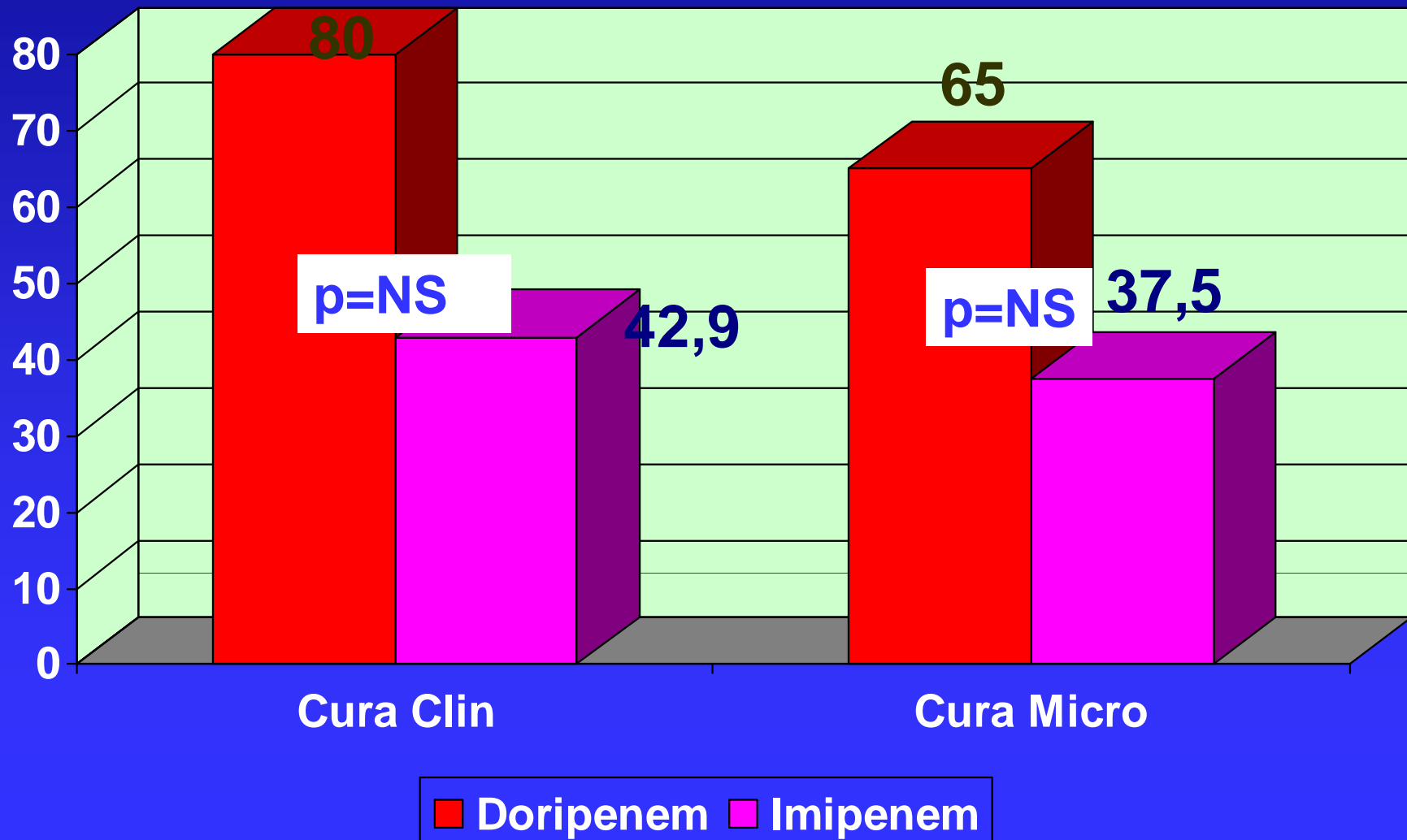
Jean Chastre, MD; Richard Wunderink, MD; Philippe Prokocimer, MD; Michael Lee, PhD; Koné Kaniga, PhD; Ian Friedland, MD

Subgroup	Doripenem, n (%)	Imipenem, n (%)	Difference, % (95% CI) <sup>a</sup>
Overall	86/126 (68.3)	79/122 (64.8)	3.5 (−9.1 to 16.1)
Gender			
Male	67/102 (65.7)	59/91 (64.8)	0.9 (−13.6 to 15.3)
Female	19/24 (79.2)	20/31 (64.5)	14.7
Age group, yrs			
<65	61/87 (70.1)	58/90 (64.4)	5.7 (−9.3 to 20.6)
≥65	25/39 (64.1)	21/32 (65.6)	−1.5 (−26.7 to 23.6)
<75	78/111 (70.3)	70/109 (64.2)	6.1 (−7.2 to 19.3)
≥75	8/15 (53.3)	9/13 (69.2)	−15.9
Race			
White	72/108 (66.7)	71/106 (67.0)	−0.3 (−13.9 to 13.2)
Black	9/12 (75.0)	6/8 (75.0)	0
Hispanic/Latino	4/5 (80.0)	1/4 (25.0)	55.0
Region			
North America	40/53 (75.5)	29/50 (58.0)	17.5 (−2.4 to 37.3)
Europe	31/47 (66.0)	34/47 (72.3)	−6.4 (−27.1 to 14.4)
Other	15/26 (57.7)	16/25 (64.0)	−6.3
Duration of mechanical ventilation			
Late-onset	58/78 (74.4)	52/73 (71.2)	3.1 (−12.4 to 18.7)
Early-onset	28/48 (58.3)	27/49 (55.1)	3.2 (−18.5 to 25.0)
Baseline APACHE II			
≤15	40/59 (67.8)	42/61 (68.9)	−1.1 (−19.4 to 17.3)
16–20	27/40 (67.5)	22/35 (62.9)	4.6 (−19.6 to 28.9)
>20	19/27 (70.4)	15/26 (57.7)	12.7



# NAVM por *Pseudomonas aeruginosa*

Solo 18% de *P aeruginosa* tenía CMI >8 µg/mL al inicio o durante el tratamiento con doripenem comparado con 64% en el grupo de imipenem (p < .001).



# Doripenem vs Imipenem en NAVM

## Impacto en la utilización de recursos

531 pacientes con NAVM

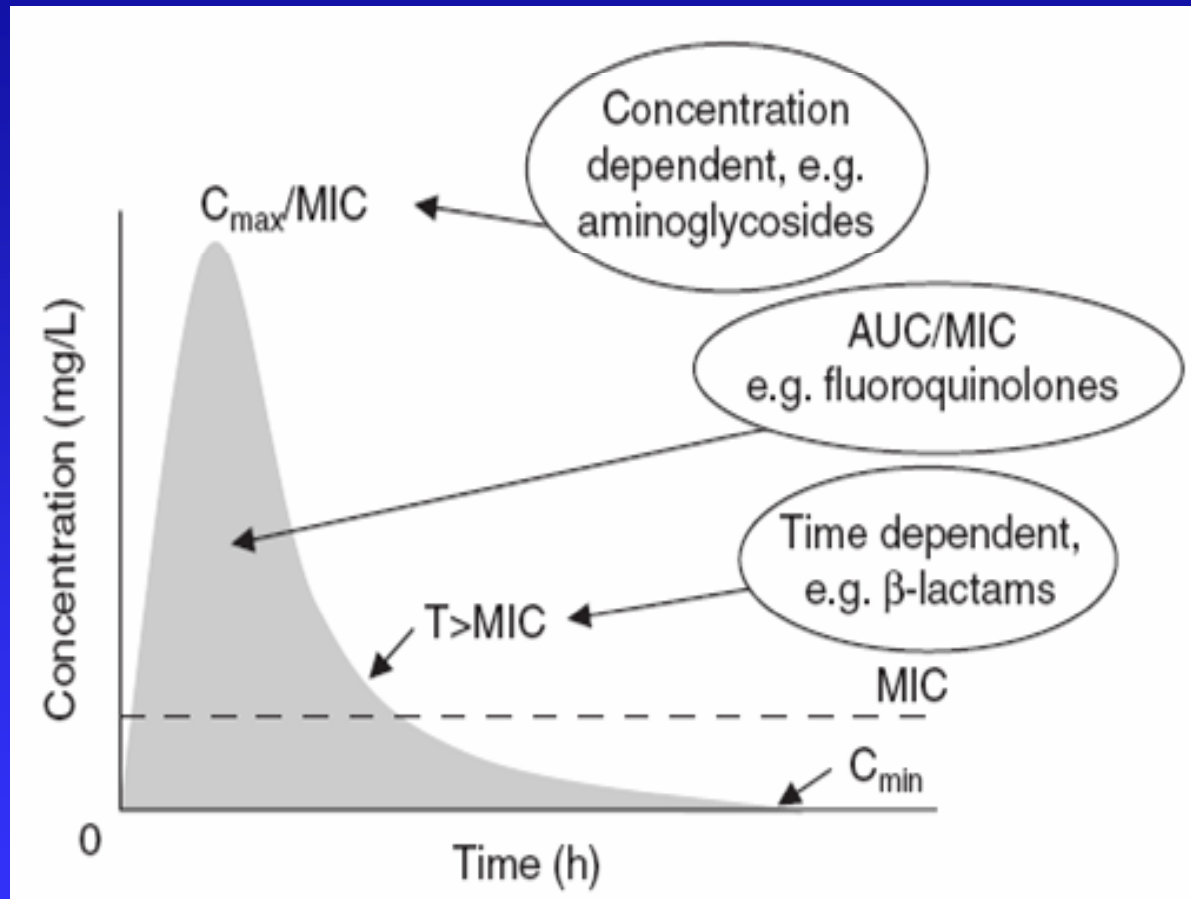
	<b>DOR</b>	<b>IMIP</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Estancia hospitalaria</b>	<b>22 d</b>	<b>27 d</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Estancia UCI</b>	<b>12 d</b>	<b>13 d</b>	<b>ns</b>
<b>Duración de VM</b>	<b>7 d</b>	<b>10 d</b>	<b>0,034</b>

# Beta-lactámicos

- La eficacia clínica se correlaciona con el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco es superior a la CMI del micro-organismo que causa la infección.

**%T > CMI**

	<b>Bacteriostático</b>	<b>Bactericida</b>
<b>Penicilinas</b>	<b>30</b>	<b>50</b>
<b>Cefalosporinas</b>	<b>35-40</b>	<b>60-70</b>
<b>Carbapenemes</b>	<b>20</b>	<b>40</b>



# Doripenem: position in clinical practice

*Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7(5), 507–514 (2009)

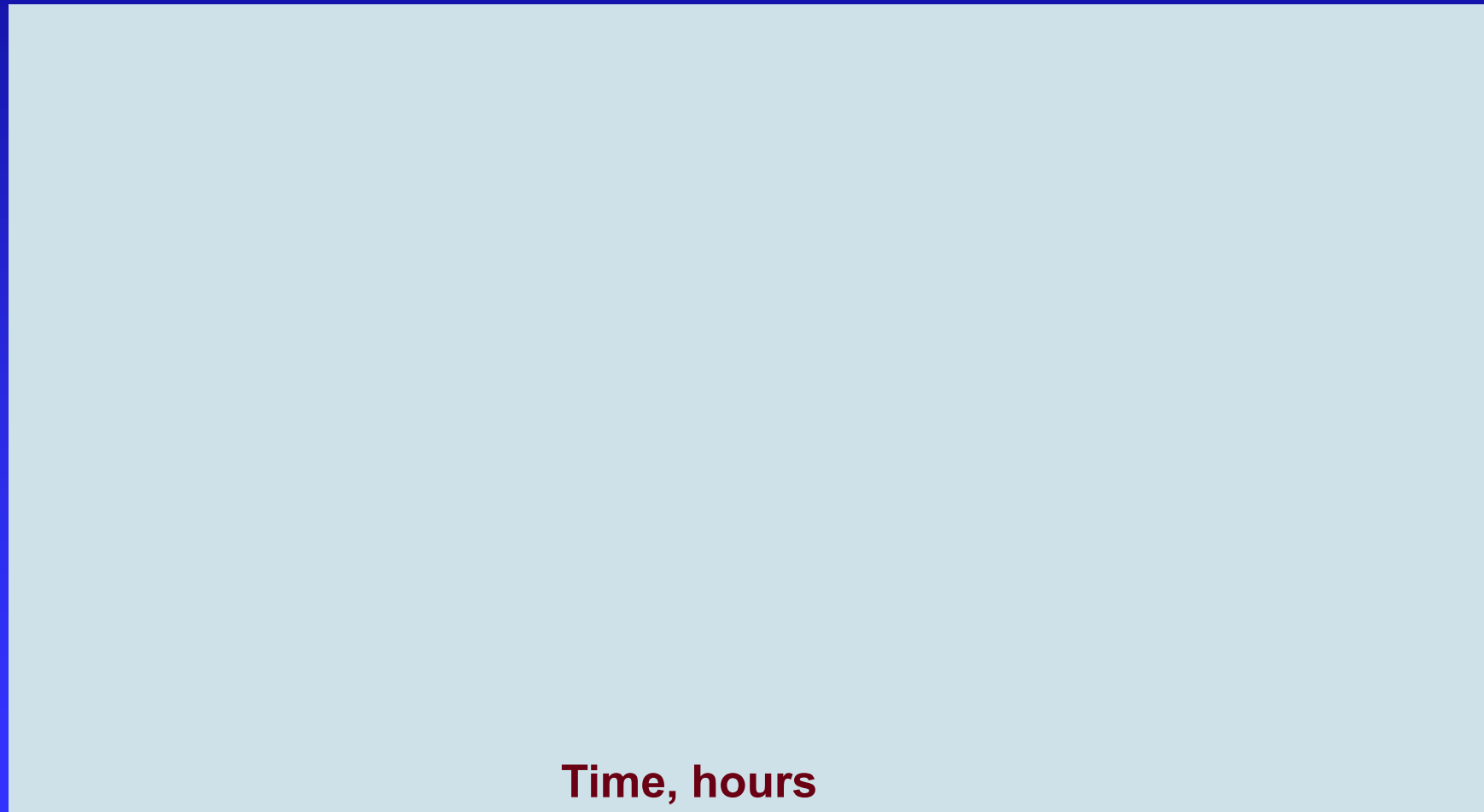
**Table 1. Stability of doripenem after reconstitution with sterile water.**

Infusion prepared in (includes storage and infusion time)	Stability at room temperature (includes storage and infusion time)	Stability during refrigeration
Normal saline	8 h	24 h
5% dextrose	4 h	24 h

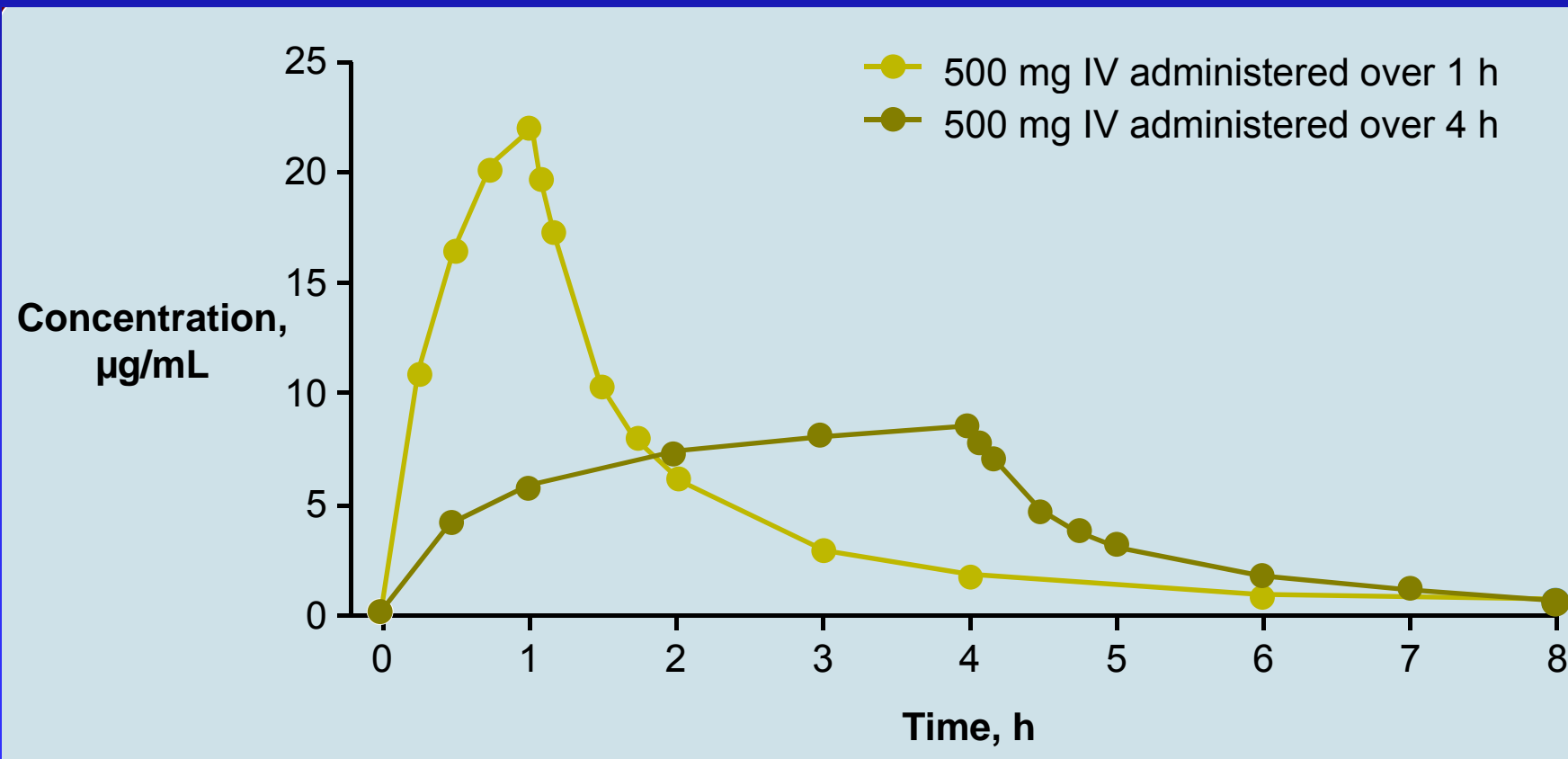
Constituted doripenem should not be frozen.



# Estabilidad de doripenem y meropenem



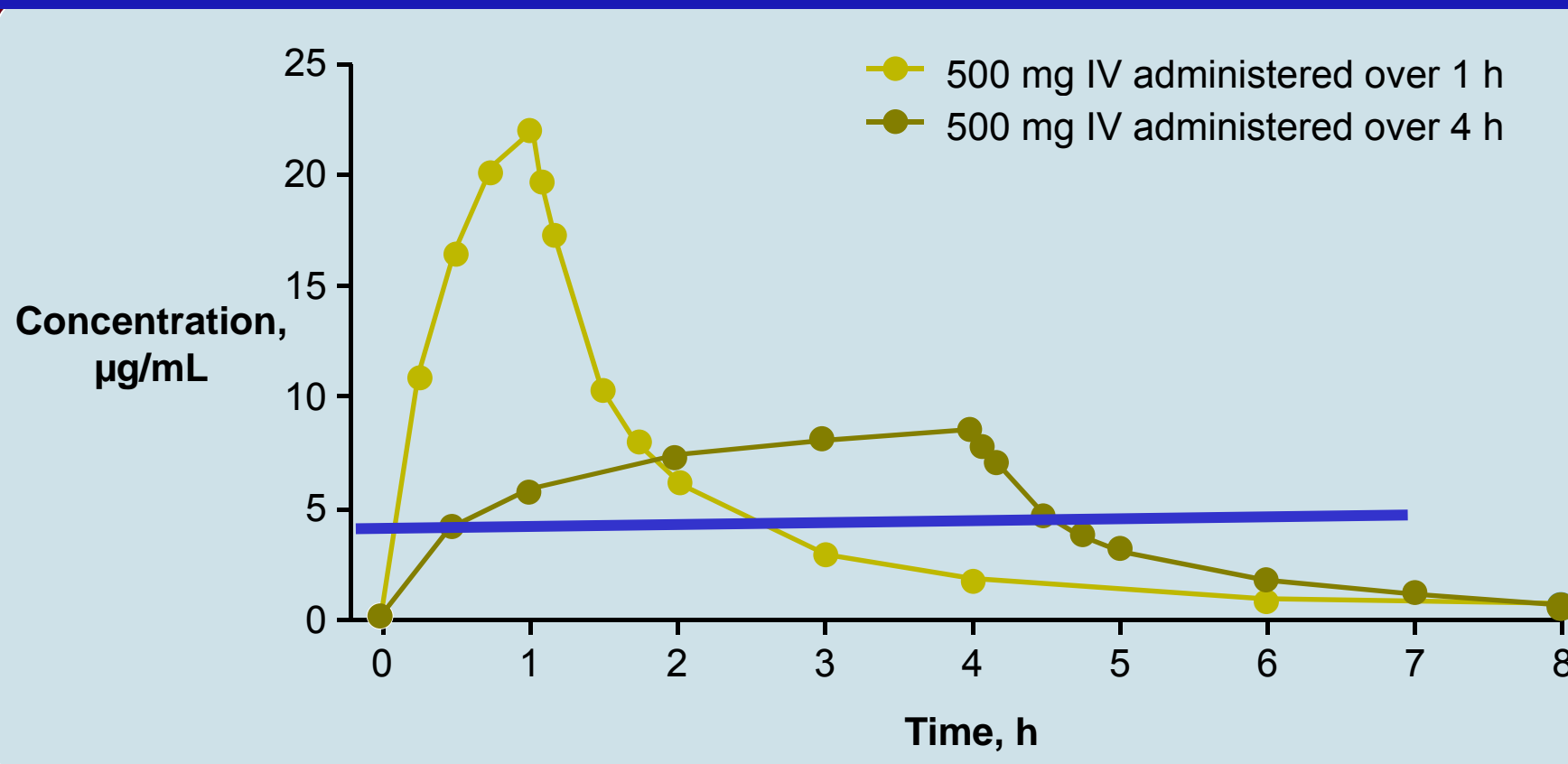
# Concentración sérica de doripenem tras infusión de 500 mg en 1 o 4 horas



# Puntos de cortes según las agencias

Family/genus (species)	FDA			CLSI						EUCAST					
	doripenem			imipenem/ meropenem			doripenem/ imipenem/ meropenem*			doripenem		imipenem		meropenem	
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R	S	R
<i>P. aeruginosa</i>	≤2	—	—	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16	≤1	>4	≤4	>8	≤2	>8
Enterobacteriaceae	≤0.5	—	—	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4	≤1	>4	≤2	>8	≤2	>8
<i>Achetobacter</i> species	≤1	—	—	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16	≤1	>4	≤2	>8	≤2	>8

# Concentración sérica de doripenem tras infusión de 500 mg en 1 o 4 horas



# Modelo animal de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*

Comparación de los tres carbapenemes.  
Importancia de la dosis de doripenem

	Imipenem 1 g three times daily	Doripenem 0.5 g three times daily	Meropenem 1 g three times daily	Controls	<i>p</i> <sup>a</sup>
Pulmonary bacterial load <sup>b</sup> , mean ± SD (log <sub>10</sub> cfu/g)	3.17 ± 0.53	3.42 ± 0.61	2.75 ± 0.59	7.57 ± 0.99	<10 <sup>-4</sup>
Spleen cultures positive/negative	1/7	6/2	4/4	6/2	0.04
Blood cultures positive/negative	1/7	0/8	1/7	2/6	0.886

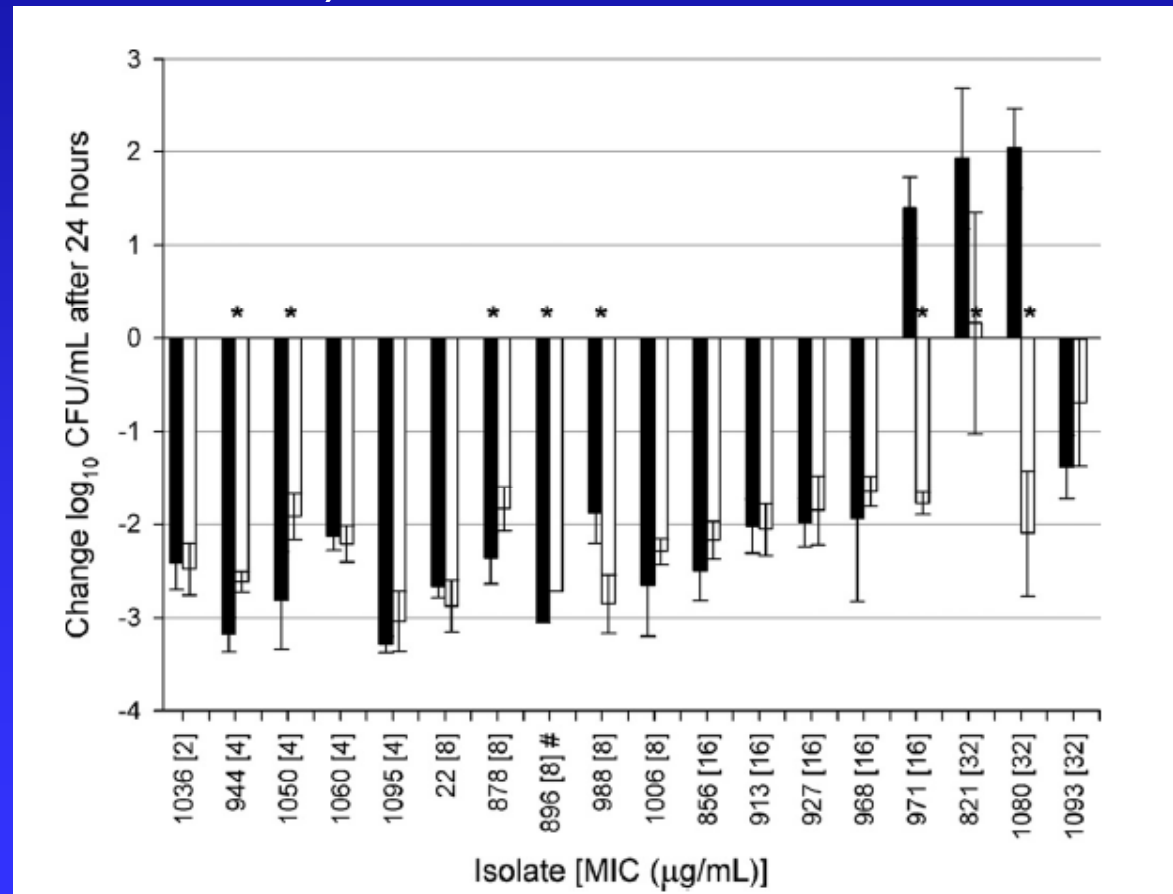
MICs for *P. aeruginosa*

- Imipenem: 2 mg/L
- Meropenem: 1 mg/L
- Doripenem: 1 mg/L

	Doripenem 0.5 g three times daily	Doripenem 1 g three times daily	Doripenem 1.5 g a day (continuous infusion)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Pulmonary bacterial load <sup>b</sup> , mean ± SD (log <sub>10</sub> cfu/g)	3.42 ± 0.61	2.70 ± 0.65	3.90 ± 0.81	<10 <sup>-2</sup>
Spleen cultures positive/negative	6/2	0/8	7/1	<10 <sup>-3</sup>
Blood cultures positive/negative	0/8	0/8	3/5	0.083

# Modelo de neumonía por *P aeruginosa* en ratón neutropénico

Importancia de la dosis de doripenem: 1 g (columna negra) o 2 g (columna blanca)



# Estudio farmacocinético

Renal function status	Dosing regimen	Probability of PK-PD target attainment
Infusion duration, 1 h		
Normal	500 mg tid	>90% for MIC <1 µg/mL
Mild impairment	500 mg tid	≥91% for MIC ≤4 µg/mL
Moderate impairment	250 mg tid	≥93% for MIC ≤4 µg/mL
Severe impairment	250 mg bid	≥99% for MIC ≤4 µg/mL
Infusion duration, 4 h		
Normal	500 mg tid	≥90% for MIC ≤4 µg/mL
Mild impairment	500 mg tid	100% for MIC ≤4 µg/mL
Moderate impairment	250 mg tid	≥99% for MIC ≤4 µg/mL
Severe impairment	250 mg bid	100% for MIC ≤4 µg/mL
Normal	1000 mg tid	≥90% for MIC ≤8 µg/mL
Moderate	1000 mg bid	100% for MIC <8 µg/mL

Study 1 of 8 for search of: **doripenem pneumonia**  
 ◀ Previous Study [Return to Search Results](#) Next Study ▶

**Full Text View** [Tabular View](#) [No Study Results Posted](#) [Related Studies](#)

### A Study of the Safety and Effectiveness of **Doripenem** in the Treatment of Patients With Ventilator-associated **Pneumonia**

**This study is currently recruiting participants.**  
 Verified on April 2011 by Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.  
 First Received on December 21, 2007. Last Updated on April 26, 2011 [History of Changes](#)

<b>Sponsor:</b>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
<b>Information provided by:</b>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	NCT00589693

▶ **Purpose**

The purpose of the study is to show that **doripenem** is as effective as imipenem-cilastatin in the treatment of patients with ventilator-associated **pneumonia**. The study population will include hospitalized patients who have a diagnosis of ventilator-associated **pneumonia**.

<a href="#">Condition</a>	<a href="#">Intervention</a>	<a href="#">Phase</a>
<b>Pneumonia</b> Pneumonia, Bacterial	Drug: imipenem/cilastatin Drug: <b>doripenem</b>	Phase III

Study Type: Interventional  
 Study Design: Allocation: Randomized  
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study





**Further study details as provided by Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.:**

**Primary Outcome Measures:**

- The primary endpoint of this study is to show that **doripenem** is as effective as imipenem with respect to clinical cure rate in clinically-evaluable patients [ Time Frame: End of Treatment (Day 10), Clinical Cure based on Clinical Evaluability. ] [ Designated as safety issue: No ]

**Secondary Outcome Measures:**

- The secondary endpoint of this study is to show that **doripenem** is as effective as imipenem with respect to clinical cure rate microbiologically-evaluable patients. [ Time Frame: End of Treatment (Day 10): Clinical Cure based on Microbiological Evaluability and Clinical Cure rate in those that have relatively resistant bacteria in their lung such as Pseudomonas aeruginosa. Bacterial resistance at baseline or on study drug. ] [ Designated as safety issue: No ]

Estimated Enrollment: 524  
 Study Start Date: April 2008  
 Estimated Study Completion Date: September 2013  
 Estimated Primary Completion Date: October 2011 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
002: Active Comparator imipenem/cilastatin 1 gram intravenously every 8 hours for 10 days. Intervention: Drug: imipenem/cilastatin	Drug: imipenem/cilastatin 1 gram intravenously every 8 hours for 10 days.
001: Experimental <b>doripenem</b> 1 gram intravenously every 8 hours for 10 days. Intervention: Drug: <b>doripenem</b>	Drug: <b>doripenem</b> 1 gram intravenously every 8 hours for 10 days.

**Detailed Description:**

This randomized (study drug assigned by chance), double-blind, multicenter study will assess the effectiveness and safety of doripenem in patients with ventilator-associated pneumonia. Study drug will be administered intravenously (through a vein) and patients will receive 2 infusions (study drug or placebo) at the same time for a maximum of 10 days. Patients will be hospitalized for the duration of study drug treatment. Intravenous (through a vein) doripenem or placebo and the comparator arm imipenem-cilastatin or placebo will be administered for 7-10 days.

**Eligibility**

Ages Eligible for Study: 18 Years and older  
 Genders Eligible for Study: Both  
 Accepts Healthy Volunteers: No

**Criteria**



# Actividad epileptiforme de los carbapenemes. Modelo canino

Doripenem es el carbapenem que tiene menos afinidad por el receptor ácido  $\gamma$ -butírico

## Inyección intracerebroventricular

Compounds	Dose ( $\mu$ g/dog)	EEG	Behavior
Doripenem	100	No effects	No effects
	300	No effects	No effects
	1000	No effects	No effects
Imipenem	30	No effects	No effects
	100	Spike-and-slow-wave complexes (1), generalized seizure discharges (1)	Facial spasms (1), twitches (1), falling back (1), clonic convulsions (1)
	300	Spike (3), multiple spike complexes (2), multiple spike-and-slow-wave complexes (1), hippocampal localized seizure discharges (2), generalized seizure discharges (1)	Facial spasms (3), twitches (1), clonic convulsions (1), vomiting (2)
Meropenem	100	Spike (1), hippocampal localized seizure discharges (1)	No effects
	300	Spike (1), multiple spike complexes (1), generalized seizure discharges (1)	Twitches (1), clonic convulsions (1)
	1000	Activation (1), spike (2), spike-and-slow-wave complexes (1), generalized seizure discharges (2), hippocampal localized seizure discharges (1)	Twitches (1), hyperactivity (1), facial spasms (1), clonic convulsions (2)

# Incidencia de convulsiones en los ensayos clínicos

- No se ha reportado ningún caso de convulsiones en los dos ensayos clínicos que lo evaluaron en infección abdominal complicada o en el que se realizó en infecciones urinarias
- NAVM Doripenem vs Imipenem

	<b>DOR</b>	<b>IMIP*</b>
<b>Convulsiones</b>	<b>3/262</b> <b>1,1%</b>	<b>10/263</b> <b>3,8%</b>

De los 10 pacientes con convulsiones, 8 habían recibido 1g/ 8h

# Conclusiones

- Doripenem presenta mejor actividad *in vitro* que imipenem y meropenem frente a BGN incluidos *P aeruginosa* y algunas cepas de *A baumannii*.
- La posibilidad de empleo en perfusión extendida dada su elevada estabilidad permite optimizar su farmacocinética y posibilita el tratamiento de BGN (especialmente *P aeruginosa*) que no sería posible con otros carbapenemes

## Sin embargo....

- Para ello, parece que deben utilizarse dosis más elevadas de las actualmente admitidas
- Son necesarios EC bien diseñados que evalúen esta posibilidad teórica
- El elevado perfil de seguridad hace presagiar que estas dosis más elevadas serán bien toleradas.