

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doribax 250 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 250 mg de doripenem.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo cristalino de color entre blanco y blanquecino amarillento claro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Doribax está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas del tracto urinario

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

En la siguiente tabla se recoge la posología y la forma de administración recomendada en cada infección:

Infección	Posología	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg o 1 g*	cada 8 horas	1 ó 4 horas**
Infección intraabdominal complicada	500 mg	cada 8 horas	1 hora
Infecciones complicadas del tracto urinario (ICU), incluida la pielonefritis	500 mg	cada 8 horas	1 hora

\* 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas se puede considerar en pacientes con aclaramiento renal aumentado (en particular aquellos con un aclaramiento de creatinina (ClCr)  $\geq$  150 ml/min) y/o en las infecciones debidas a bacilos gram-negativos no fermentadores (tales como *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.). Este régimen de dosificación se basa en datos FC/FD (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

\*\* Basado principalmente en consideraciones FC/FD, una perfusión de 4 horas puede ser más adecuada en infecciones por patógenos menos sensibles (ver sección 5.1). Debe también considerarse esta pauta de dosificación en infecciones particularmente graves.

#### *Duración del tratamiento*

La duración habitual del tratamiento con doripenem oscila entre 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección, del agente causal y la respuesta clínica del paciente. La duración habitual del tratamiento para los pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a la ventilación mecánica, es de 10 a 14 días y es frecuente que los pacientes infectados con bacilos gram-

negativos no fermentadores (tales como *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.) estén en el rango superior (ver sección 5.1).

Doripenem fue administrado durante un máximo de 14 días en ensayos clínicos, no habiéndose establecido la seguridad de tratamientos más prolongados. Tras comenzar el tratamiento con doripenem intravenoso y una vez establecida la mejoría clínica, es posible cambiar a una terapia oral apropiada para completar el curso del tratamiento.

#### *Posología en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver abajo *Insuficiencia renal* y sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, un aclaramiento de creatinina (CICr) de > 50 a ≤ 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr de ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la posología de doripenem debe ser de 250 mg cada 8 horas (ver sección 6.6). En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min), la posología de doripenem debe ser de 250 mg cada 12 horas (ver sección 6.6). En pacientes tratados con 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas, la posología debe ajustarse de manera similar (insuficiencia renal moderada: 500 mg cada 8 horas; insuficiencia renal grave: 500 mg cada 12 horas).

Debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición a doripenem y a su metabolito (doripenem-M-1), Doribax debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

#### *Posología en pacientes sometidos a diálisis*

Las recomendaciones de posología y administración de Doribax en pacientes sometidos a terapias continuas de reemplazo renal se muestran en la siguiente tabla:

Procedimiento	Tasa de filtración glomerular	Posología	Frecuencia	Tiempo de perfusión <sup>a,b</sup>	Consecución del objetivo (CMI)
TCRR					
HVVC	≤ 30 ml/min	250 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	< 5 ml/min	250 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	5-30 ml/min	500 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l

TCRR: Terapia continua de reemplazo renal ; HVVC: Hemofiltración venovenosa continua; HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua; CMI: Concentración mínima inhibitoria

<sup>a</sup> Se requiere una perfusión de 4 horas en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a TCRR, considerando el posible incremento del aclaramiento no renal de los derivados del carbapenem en pacientes con insuficiencia renal aguda.

<sup>b</sup> Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a TCRR pueden tratarse con una perfusión de 1 ó 4 horas. Basado principalmente en consideraciones FC/FD, una perfusión de 4 horas puede ser más adecuada para maximizar el porcentaje de tiempo durante el intervalo de dosis que la concentración plasmática de doripenem excede la concentración mínima inhibitoria (%T > CMI), (ver sección 5.1).

Las dosis recomendadas para patógenos con CMI > 1 mg/l no se han determinado para la terapia continua de reemplazo renal dada la acumulación potencial de doripenem y el metabolito doripenem-M-1 (ver secciones 4.4 y 5.2). Se recomienda una monitorización estrecha de seguridad en pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal, debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición al metabolito doripenem-M-1 (ver sección 4.4).

La información disponible es insuficiente para hacer recomendaciones sobre el ajuste de dosis para pacientes sometidos a otros tipos de diálisis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Doribax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Doribax debe reconstituirse y después diluirse (ver sección 6.6) antes de la administración por perfusión intravenosa de 1 ó 4 horas.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo.

Hipersensibilidad a cualquier otro antibiótico derivado del carbapenem.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### General

La selección de doripenem para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un antibacteriano derivado del carbapenem en función de factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de determinadas bacterias resistentes a carbapenem.

Se debe tener precaución con la elección del antibiótico y la posología al tratar pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica de inicio tardío (> 5 días de hospitalización) y en otros casos de neumonía nosocomial, donde los patógenos de sensibilidad reducida sean sospechosos o estén confirmados, tales como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (ver secciones 4.2 y 5.1).

Puede estar indicado el uso concomitante de un aminoglucósido cuando se sospeche de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* o se demuestre su implicación en las indicaciones aprobadas (ver sección 4.1).

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (reacciones anafilácticas) en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Antes de iniciar el tratamiento con Doribax, se deben comprobar los antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a otros principios activos de esta clase o a los antibióticos betalactámicos. Doribax debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten dichos antecedentes. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a doripenem, se suspenderá su administración de inmediato y se adoptarán las medidas oportunas. Las reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) agudas de carácter grave requieren tratamiento urgente.

### Convulsiones

Se han notificado convulsiones durante el tratamiento con derivados del carbapenem, incluyendo doripenem (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos con doripenem las convulsiones se produjeron más frecuentemente en aquellos pacientes con trastornos preexistentes del Sistema Nervioso Central (SNC) (p. ej., ictus o antecedentes de convulsiones), función renal alterada y a dosis mayores de 500 mg.

### Colitis pseudomembranosa

Se ha notificado colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con Doribax pudiendo variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de Doribax es importante tener en cuenta este diagnóstico (ver sección 4.8).

### Sobrecrecimiento de bacterias no sensibles

Se ha asociado la administración de doripenem con la aparición y selección de cepas con sensibilidad reducida, al igual que se describe con el uso de otros antibióticos. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados durante la terapia. Se deben tomar las medidas adecuadas si se produce una sobreinfección. Se debe evitar el uso prolongado de Doribax.

#### Interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso concomitante de doripenem y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

#### Neumonitis con el uso por vía inhalatoria

Se dieron casos de neumonitis cuando Doribax se administró en investigación por vía inhalatoria. Por lo tanto, doripenem no debe administrarse por esta vía.

#### Terapia continua de reemplazo renal

En pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal, la exposición al metabolito doripenem-M-1 puede aumentarse a niveles donde no hay datos disponibles de seguridad *in vivo* en la actualidad. El metabolito carece de la actividad farmacológica diana pero se desconocen otros posibles efectos farmacológicos. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de la seguridad. (Ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Descripción de la población de pacientes tratados en los ensayos clínicos

En dos ensayos clínicos de pacientes con neumonía nosocomial (N=979), el 60% de los pacientes tratados con Doribax y clínicamente evaluables presentaban neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVМ). De ellos, el 50% mostraba NAVМ tardía (aparecida tras cinco días con ventilación mecánica), el 54% presentaba una puntuación APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 y el 32% recibió aminoglicósidos concomitantemente (el 76% durante más de 3 días).

En dos ensayos clínicos de pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (N=962), el lugar de la infección más frecuente en pacientes tratados con Doribax y con datos microbiológicamente evaluables fue el apéndice (62%). De estos, el 51% presentaba peritonitis generalizada en el momento basal. Otras fuentes de la infección incluían perforación de colon (20%), colecistitis complicada (5%) e infecciones en otros puntos (14%). El 11% tenía una puntuación APACHE II > 10, el 9,5% tuvieron infecciones post-operatorias, el 27% mostraba abscesos intraabdominales únicos o múltiples y el 4% presentaba bacteriemia concurrente en el momento basal.

En dos ensayos clínicos de pacientes con infecciones urinarias complicadas (N=1.179), el 52% de los pacientes tratados con Doribax y con datos microbiológicos evaluables mostraba infección urinaria inferior complicada y el 48% presentaba pielonefritis, de las cuales el 16% fueron complicadas. En total, el 54% de los pacientes sufría una complicación persistente, el 9% presentaba bacteriemia concurrente y el 23% tenía una infección por un patógeno urinario resistente al levofloxacino en el momento basal.

La experiencia en pacientes gravemente inmunocomprometidos que reciben terapia inmunosupresiva y en pacientes con neutropenia grave es limitada ya que esta población fue excluida de los ensayos en fase III.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El doripenem presenta un metabolismo escaso o nulo mediado por el Citocromo P450 (CYP450). De acuerdo a los estudios *in vitro*, no se espera que doripenem inhiba o induzca la actividad del CYP450. Por tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 (ver sección 5.2).

Se ha observado que la co-administración de doripenem y ácido valproico reduce significativamente los niveles de ácido valproico por debajo del rango terapéutico. Los niveles disminuidos de ácido

valproico pueden dar lugar a un control inadecuado de las convulsiones. En un estudio de interacción, las concentraciones séricas de ácido valproico fueron notablemente reducidas (el AUC se vio reducido en un 63%) tras la co-administración de doripenem y ácido valproico. La interacción tuvo un inicio rápido. Dado que los pacientes fueron administrados sólo cuatro dosis de doripenem, no se puede excluir una disminución rápida de los niveles de ácido valproico con una administración concomitante más duradera. También se han notificado disminuciones de los niveles de ácido valproico cuando se co-administró con otros agentes derivados del carbapenem, alcanzando en alrededor de dos días una disminución del 60-100% de los niveles de ácido valproico. Por lo tanto se deben considerar terapias antibacterianas alternativas o antiepilépticas complementarias.

El probenecid compite con el doripenem por la secreción tubular renal y reduce el aclaramiento renal del doripenem. En un estudio de interacciones, el AUC media del doripenem aumentó un 75% tras la administración conjunta con probenecid. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de probenecid con Doribax. No se puede excluir una interacción con otros medicamentos eliminados a través de la secreción tubular renal.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Se disponen de datos clínicos limitados sobre la exposición de doripenem en embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar el efecto en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Doribax no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

No se sabe si doripenem se excreta en la leche materna humana. En un estudio realizado con ratas se ha demostrado que el doripenem y su metabolito se excretan en la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Doribax debe tener en cuenta el efecto beneficioso del periodo de lactancia para el niño y el efecto beneficioso de Doribax para la madre.

##### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de los efectos potenciales del tratamiento con doripenem sobre la fertilidad en hombres o mujeres. La inyección intravenosa de doripenem no tiene efectos adversos sobre la fertilidad general de las ratas macho y hembra tratadas o sobre el desarrollo postnatal y el rendimiento reproductivo de las crías a dosis de hasta 1 g/kg/día (basado en el AUC, al menos equivalente a la exposición en humanos a dosis de 500 mg administrados cada 8 horas).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Doribax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. De acuerdo a las reacciones adversas notificadas del fármaco, no se prevé que Doribax afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad en ensayos clínicos en fase II y III en 3.142 pacientes adultos (1.817 de los cuales recibieron Doribax) mostró una tasa de reacciones adversas con Doribax 500 mg cada 8 horas del 32%. En el 0,1% del total de pacientes se interrumpió la administración de Doribax a causa de las reacciones adversas al medicamento. Las reacciones adversas al medicamento que motivaron la suspensión de la administración de Doribax fueron náuseas (0,1%), diarrea (0,1%), prurito (0,1%), micosis vulvar (0,1%), elevación de las enzimas hepáticas (0,2%) y exantema (0,2%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (10%), diarrea (9%) y náuseas (8%).

El perfil de seguridad de los ensayos clínicos de fase I, II y III de aproximadamente 500 pacientes que recibieron 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas de Doribax, concordó con el perfil de seguridad de los pacientes que recibieron 500 mg cada 8 horas.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran por orden de frecuencia las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización de Doribax. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas al medicamento identificadas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización de Doribax	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: candidiasis oral, micosis vulvar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4) Frecuencia no conocida: anafilaxia (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea Poco frecuentes: convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Frecuentes: flebitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, diarrea Poco frecuentes: colitis por <i>C. difficile</i> (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito, exantema Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

#### **4.9 Sobredosis**

En un estudio de fase I en sujetos sanos a los que se les perfundió una dosis de 2 g de doripenem en 1 hora cada 8 horas durante un periodo de 10 a 14 días, fue muy común la aparición de exantema (5 de 8 sujetos). El exantema se curó en 10 días desde que se interrumpió la administración de doripenem.

En caso de sobredosis, se suspenderá la administración de Doribax y se facilitará tratamiento de apoyo general hasta la eliminación del medicamento por vía renal. Doribax puede eliminarse por terapia continua de reemplazo renal o hemodiálisis (ver sección 5.2). Sin embargo, no se dispone de información sobre el empleo de ninguna de estas terapias para tratar la sobredosis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, derivados del carbapenem, código ATC: J01DH04.

#### Mecanismo de acción

El doripenem es un agente antibacteriano derivado sintético del carbapenem.

Doripenem ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Doripenem inactiva muchas proteínas fijadoras de penicilina (PBP) esenciales, provocando la inhibición de la síntesis de la pared celular y la posterior muerte de la célula.

Doripenem *in vitro* demostró bajo potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros agentes antibacterianos. Se ha observado actividad aditiva o sinergia débil con la amikacina y el levofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con daptomicina, linezolid, levofloxacino y vancomicina frente a bacterias grampositivas.

#### Datos de farmacocinética/farmacodinamia

Al igual que para otros agentes antimicrobianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que la concentración plasmática de doripenem supera la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) (%T > CMI) del microorganismo infeccioso es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia en estudios preclínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). Las simulaciones de Monte Carlo realizadas utilizando los resultados de sensibilidad de los patógenos de ensayos en fase III completados y de los datos FC de poblaciones indicaron que se alcanzó el objetivo %T > CMI 35% en más del 90% de los pacientes con neumonía nosocomial, infecciones urinarias complicadas e infecciones intraabdominales complicadas, para todos los grados de función renal.

La prolongación del tiempo de perfusión de doripenem a 4 horas maximiza el valor %T > CMI para una dosis determinada, siendo este hecho la base para elegir administrar perfusiones de 4 horas a pacientes con neumonía nosocomial incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica. En pacientes gravemente enfermos o aquellos con una respuesta inmune deteriorada puede ser más adecuada una perfusión de 4 horas cuando la CMI de doripenem para el/los patógeno(s) conocido(s) o sospechado(s) sea o es esperable que sea > 0,5 mg/l, con el fin de alcanzar un objetivo de 50%T > CMI en al menos el 95% de los pacientes (ver sección 4.2). Las simulaciones de Monte Carlo respaldaron el uso de perfusiones de 500 mg a lo largo de 4 horas cada 8 horas en pacientes con función renal normal para determinados patógenos con una CMI de doripenem ≤ 4 mg/l.

#### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que afectan al doripenem incluyen la inactivación del principio activo por enzimas que hidrolizan a los derivados del carbapenem, las PBPs mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana externa y la expulsión activa. El doripenem es resistente a la hidrólisis por la mayoría de betalactamasas, incluidas las penicilinasas y cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, con la excepción de algunas betalactamasas que hidrolizan a los derivados del carbapenem relativamente raras. Las especies resistentes a otros derivados del carbapenem generalmente desarrollan co-resistencia al doripenem. Los estafilococos resistentes a meticilina siempre deben ser considerados como resistentes a doripenem. Análogamente a lo que ocurre con otros antibióticos, entre ellos los derivados del carbapenem, se ha demostrado que el doripenem selecciona las cepas de bacterias resistentes.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fijados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

No relacionados con las especies	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
Estafilococos	inferida del punto de corte de la meticilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. distintas de <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
Enterococos	“ objetivo inapropiado ”

*Haemophilus* spp.  
*N. gonorrhoeae*  
Anaerobios

S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l  
IE (evidencia insuficiente)  
S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l

### Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se traten infecciones graves. Siempre que sea necesario, se solicitará el consejo de los expertos cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del fármaco sea cuestionable en determinados tipos de infección.

Se han notificado brotes localizados de infecciones por microorganismos resistentes al carbapenem en la Unión Europea. La siguiente información es sólo una guía aproximada sobre las probabilidades de que el microorganismo sea sensible o no al doripenem.

### **Especies frecuentemente sensibles:**

Aerobios grampositivos

*Enterococcus faecalis*\*<sup>s</sup>  
*Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina)\*<sup>^</sup>  
*Staphylococcus* spp. (sólo cepas sensibles a la meticilina)<sup>^</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus* spp.

Aerobios gramnegativos

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

Anaerobios

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

**Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:**

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

#### **Microorganismos intrínsecamente resistentes:**

Aerobios grampositivos

*Enterococcus faecium*

Aerobios gramnegativos

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

\* especies contra las que ha demostrado actividad en ensayos clínicos

§ especies que muestran sensibilidad intermedia natural

+ especies con resistencia adquirida > 50% en uno o varios Estados Miembros

^ todos los estafilococos resistentes a la meticilina deben considerarse como resistentes al doripenem

#### Datos de estudios clínicos

##### *Neumonía asociada a ventilación mecánica*

Un estudio de 233 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica de inicio tardío no pudo demostrar la no inferioridad del tratamiento en investigación de 7 días con doripenem (1 gramo cada 8 horas en perfusión de 4 horas) comparado con un tratamiento de 10 días con imipenem/cilastatina (1 gramo cada 8 horas en perfusión de 1 hora). Además, a los pacientes se les permitió recibir determinados tratamientos específicos adyuvantes. El estudio se suspendió prematuramente basado en la recomendación de un comité independiente de seguimiento de los datos. La tasa de curación clínica al final de la visita del día 10 del tratamiento fue numéricamente inferior en el brazo de doripenem en el análisis primario microbiológico de la población por intención de tratar modificada (MITT) (45,6% *versus* 56,8%; Intervalo de confianza (IC) del 95%: -26,3%; 3,8%) y en el análisis co-primario de la población de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) (49,1% [28/57] *versus* 66,1% [39/59]); Intervalo de confianza (IC) del 95%: -34,7%; 0,8%). La tasa global de mortalidad por cualquier causa en el día 28 fue numéricamente superior en sujetos tratados con doripenem en el análisis de la población MITT (21,5% *versus* 14,8%; Intervalo de confianza (IC) del 95%: -5,0%; 18,5%). La diferencia en la tasa de curación clínica entre doripenem *versus* imipenem/cilastatina fue mayor en pacientes que tenían una puntuación APACHE > 15 (16/45 [36%] *versus* 23/46 [50%]) y en pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] *versus* 6/10 [60%]).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-\infty}$  del doripenem en sujetos sanos en los estudios realizados tras la administración de 500 mg durante 1 hora son aproximadamente de 23  $\mu\text{g/ml}$  y 36  $\mu\text{g.h/ml}$ , respectivamente. La  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-\infty}$  del doripenem en sujetos sanos en los estudios realizados tras la administración de 500 mg y 1 g durante 4 horas son aproximadamente de 8  $\mu\text{g/ml}$  y 17  $\mu\text{g/ml}$ , y de 34  $\mu\text{g.h/ml}$  y 68  $\mu\text{g.h/ml}$ , respectivamente. El doripenem no se acumula tras múltiples perfusiones intravenosas de 500 mg o 1 g administradas cada 8 horas durante 7 a 10 días en sujetos con función renal normal.

La farmacocinética de una dosis única de doripenem después de una perfusión de 4 horas en adultos con fibrosis quística es consistente con la farmacocinética en adultos sin fibrosis quística. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para determinar la seguridad y la eficacia de doripenem en pacientes con fibrosis quística.

#### Distribución

El promedio de la unión del doripenem a las proteínas del plasma fue aproximadamente del 8,1% y es independiente de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 16,8 l, similar al volumen del líquido extracelular en el hombre. El doripenem

penetra bien en varios líquidos y tejidos corporales, como el tejido uterino, el líquido retroperitoneal, el tejido prostático, el tejido vesicular y la orina.

### Biotransformación

La metabolización del doripenem en un metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica se produce principalmente a través de la deshidropeptidasa-I. Doripenem experimenta poco o ningún metabolismo mediado por el Citocromo P450 (CYP450). En estudios *in vitro* se ha determinado que doripenem no inhibe o induce las actividades de las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4.

### Eliminación

El doripenem se elimina inalterado principalmente por los riñones. La semivida de eliminación terminal plasmática media del doripenem en adultos jóvenes y sanos es de 1 hora aproximadamente y el aclaramiento plasmático es de aproximadamente 15,9 l/hora. El aclaramiento renal medio es de 10,3 l/hora. La magnitud de esta cifra, junto con la notable disminución de la eliminación del doripenem que se observa cuando se administra simultáneamente con probenecid, indica que el doripenem sufre filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción. En adultos jóvenes y sanos que recibieron una dosis única de 500 mg de Doribax, se recuperó en orina el 71% de la dosis como principio activo intacto y el 15% de la dosis como metabolito de anillo abierto. Tras la administración de una sola dosis de 500 mg de doripenem marcado radiativamente a adultos jóvenes y sanos, se recuperó menos del 1% de la radiactividad total en las heces. Los parámetros farmacocinéticos de doripenem se mostraron lineales para un rango de dosis de 500 mg a 2 g perfundidos intravenosamente durante 1 hora y de 500 mg a 1 g perfundido intravenosamente durante 4 horas.

### Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 500 mg de Doribax, el AUC de doripenem se incrementó en 1,6, 2,8 y 5,1 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr de 51-79 ml/min), insuficiencia renal moderada (ClCr de 31-50 ml/min) e insuficiencia renal grave (ClCr  $\leq$  30 ml/min) respectivamente, en comparación con las personas sanas de la misma edad y con una función renal normal (ClCr  $>$ 80 ml/min). El AUC del metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica (doripenem-M-1) se estima que esté considerablemente aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave comparada con sujetos sanos. Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

Es necesario ajustar la dosis de Doribax en pacientes sometidos a una terapia continua de reemplazo renal (ver sección 4.2). En un estudio en el que 12 pacientes con nefropatía terminal recibieron una dosis única de 500 mg de doripenem por perfusión intravenosa de 1 hora, la exposición sistémica a doripenem y doripenem-M-1 se aumentó en comparación con las personas sanas. La cantidad de doripenem y doripenem-M-1 eliminados durante una sesión de 12 horas de HVVC fue de aproximadamente el 28% y el 10% de la dosis, respectivamente; y durante una sesión de 12 horas de HDFVVC fue de aproximadamente el 21% y el 8% de la dosis, respectivamente.

Las recomendaciones posológicas para pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal se han desarrollado para alcanzar exposiciones sistémicas a doripenem similares a las personas con una función renal normal que reciben 500 mg de doripenem por perfusión de 1 hora, para mantener las concentraciones de doripenem por encima de una concentración mínima inhibitoria de 1 mg/l durante al menos un 35% del intervalo posológico, y para mantener las exposiciones a doripenem y al metabolito doripenem-M-1 por debajo de aquellas observadas con una perfusión de 1 hora de 1 g de doripenem cada 8 horas en personas sanas. Estas recomendaciones posológicas se obtuvieron a través de un modelo de datos con pacientes con nefropatía terminal sometidos a terapia continua de reemplazo renal, y considerando los potenciales incrementos del aclaramiento no renal de los derivados del carbapenem en pacientes con insuficiencia renal aguda en comparación con los pacientes con insuficiencia renal crónica.

En el grupo de pacientes doripenem-M-1 tuvo una eliminación lenta y la semivida (y el AUC) no se han determinado satisfactoriamente. Por lo tanto, no se puede excluir que la exposición obtenida en pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal sea mayor que la estimada y de esta manera mayor que las exposiciones al metabolito observada con una perfusión de 1 hora de 1 g de doripenem

cada 8 horas en personas sanas. Se desconocen las consecuencias *in vivo* del aumento de las exposiciones al metabolito al no haber datos de actividad farmacológica, excepto para la actividad antimicrobiológica (ver sección 4.4). Si se aumenta la dosis de doripenem por encima de la dosis recomendada en terapia continua de reemplazo renal, la exposición sistémica al metabolito doripenem-M-1 se aumenta aún más. Se desconocen las consecuencias clínicas de este tipo de aumento en la exposición.

Las exposiciones sistémicas a doripenem y a doripenem-M-1 se incrementan sustancialmente en pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, en comparación con las personas sanas. En un estudio en el que seis pacientes con nefropatía terminal recibieron una dosis única de 500 mg de doripenem por perfusión intravenosa, las cantidades de doripenem y doripenem-M-1 eliminadas durante la sesión de hemodiálisis de 4 horas fue de aproximadamente el 46% y el 6% de la dosis, respectivamente. La información disponible es insuficiente para hacer recomendaciones sobre el ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente o a otros métodos de diálisis aparte de la terapia continua de reemplazo renal (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

No se ha determinado la farmacocinética del doripenem en pacientes con insuficiencia hepática. Como el metabolismo del doripenem parece que no se produce en el hígado, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de doripenem.

#### Pacientes de edad avanzada

Se ha evaluado la influencia de la edad en la farmacocinética del doripenem en mujeres y hombres de edad avanzada sanos (66-84 años). El AUC del doripenem aumentó un 49% en los adultos de edad avanzada con respecto a los adultos jóvenes. Estos cambios se atribuyeron principalmente a las alteraciones de la función renal relacionadas con la edad. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

#### Género

Se ha evaluado el efecto del género en la farmacocinética del doripenem en mujeres y hombres sanos. El AUC del doripenem fue un 13% superior en las mujeres en comparación a los hombres. No se recomienda ajustar la dosis en función del género.

#### Raza

Se ha investigado el efecto de la raza sobre la farmacocinética del doripenem mediante un análisis farmacocinético en la población. No se ha observado diferencias significativas en el aclaramiento medio del doripenem entre las diversas razas, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis en función de la raza.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Sin embargo, debido al diseño de los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de las diferencias en la farmacocinética entre animales y humanos, no se aseguró en estos estudios la exposición continua de los animales.

No se observó toxicidad para la reproducción en los estudios realizados en ratas y conejos. Sin embargo, los resultados de estos estudios son de relevancia limitada ya que se han realizado con una única dosis diaria que equivalía a menos de una décima parte de la duración de la exposición diaria a doripenem en animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ninguno

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.3.

## 6.3 Periodo de validez

3 años.

Conservación de las soluciones reconstituidas: Tras la reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables o con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), la suspensión de Doribax en el vial puede conservarse hasta 1 hora a temperatura inferior a 30 °C antes de transferirla y diluirla en la bolsa de perfusión.

Tras la disolución en la bolsa de perfusión, las perfusiones de Doribax conservadas a temperatura ambiente o refrigeradas deben completarse con arreglo a los plazos que se indican en la siguiente tabla:

Plazo en el que la reconstitución, dilución y perfusión de las soluciones para perfusión de Doribax debe ser completada

Solución para perfusión	Solución conservada a temperatura ambiente	Solución conservada en nevera (2 °C y 8 °C)
solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)	12 horas	72 horas*
<sup>+</sup> solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%)	4 horas	24 horas*

\* Una vez fuera de la nevera, las perfusiones deben completarse dentro del tiempo de estabilidad a temperatura ambiente, teniendo en cuenta que el período total de refrigeración, el tiempo necesario para alcanzar la temperatura ambiente y la duración de la perfusión no superen el período de estabilidad en refrigeración.

<sup>+</sup> la solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) no debe utilizarse para perfusiones de duración superior a 1 hora.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante su utilización en los tiempos y en las soluciones recogidas en la tabla anterior.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante su utilización y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deben superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento y de las soluciones para perfusión, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml de vidrio transparente Tipo I.

El medicamento se suministra en cajas que contienen 10 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial es para un solo uso.

Doribax es reconstituido y después diluido antes de la perfusión.

### Preparación de la dosis de 250 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 250 mg

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 250 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 50 ml o 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo. Para administrar una dosis de 250 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución.

Las soluciones para perfusión de Doribax pueden ser desde transparentes e incoloras hasta transparentes y de color amarillo claro. Las variaciones del color dentro de estos límites no afectan a la potencia del producto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 25 Julio 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doribax 500 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 500 mg de doripenem.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo cristalino de color entre blanco y blanquecino amarillento claro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Doribax está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas del tracto urinario

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

En la siguiente tabla se recoge la posología y la forma de administración recomendada en cada infección:

Infección	Posología	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg o 1 g*	cada 8 horas	1 ó 4 horas**
Infección intraabdominal complicada	500 mg	cada 8 horas	1 hora
Infecciones complicadas del tracto urinario (ICU), incluida la pielonefritis	500 mg	cada 8 horas	1 hora

\* 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas se puede considerar en pacientes con aclaramiento renal aumentado (en particular aquellos con un aclaramiento de creatinina (ClCr)  $\geq$  150 ml/min) y/o en las infecciones debidas a bacilos gram-negativos no fermentadores (tales como *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.). Este régimen de dosificación se basa en datos FC/FD (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

\*\* Basado principalmente en consideraciones FC/FD, una perfusión de 4 horas puede ser más adecuada en infecciones por patógenos menos sensibles (ver sección 5.1). Debe también considerarse esta pauta de dosificación en infecciones particularmente graves.

#### *Duración del tratamiento*

La duración habitual del tratamiento con doripenem oscila entre 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección, del agente causal y la respuesta clínica del paciente. La duración habitual del tratamiento para los pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a la ventilación mecánica, es de 10 a 14 días y es frecuente que los pacientes infectados con bacilos gram-

negativos no fermentadores (tales como *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.) estén en el rango superior (ver sección 5.1).

Doripenem fue administrado durante un máximo de 14 días en ensayos clínicos, no habiéndose establecido la seguridad de tratamientos más prolongados. Tras comenzar el tratamiento con doripenem intravenoso y una vez establecida la mejoría clínica, es posible cambiar a una terapia oral apropiada para completar el curso del tratamiento.

#### *Posología en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver abajo *Insuficiencia renal* y sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, un aclaramiento de creatinina (CICr) de > 50 a ≤ 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr de ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la posología de doripenem debe ser de 250 mg cada 8 horas (ver sección 6.6). En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min), la posología de doripenem debe ser de 250 mg cada 12 horas (ver sección 6.6). En pacientes tratados con 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas, la posología debe ajustarse de manera similar (insuficiencia renal moderada: 500 mg cada 8 horas; insuficiencia renal grave: 500 mg cada 12 horas).

Debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición a doripenem y a su metabolito (doripenem-M-1), Doribax debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

#### *Posología en pacientes sometidos a diálisis*

Las recomendaciones de posología y administración de Doribax en pacientes sometidos a terapias continuas de reemplazo renal se muestran en la siguiente tabla:

Procedimiento	Tasa de filtración glomerular	Posología	Frecuencia	Tiempo de perfusión <sup>a,b</sup>	Consecución del objetivo (CMI)
TCRR					
HVVC	≤ 30 ml/min	250 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	< 5 ml/min	250 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	5-30 ml/min	500 mg	cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l

TCRR: Terapia continua de reemplazo renal ; HVVC: Hemofiltración venovenosa continua; HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua; CMI: Concentración mínima inhibitoria

<sup>a</sup> Se requiere una perfusión de 4 horas en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a TCRR, considerando el posible incremento del aclaramiento no renal de los derivados del carbapenem en pacientes con insuficiencia renal aguda.

<sup>b</sup> Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a TCRR pueden tratarse con una perfusión de 1 ó 4 horas. Basado principalmente en consideraciones FC/FD, una perfusión de 4 horas puede ser más adecuada para maximizar el porcentaje de tiempo durante el intervalo de dosis que la concentración plasmática de doripenem excede la concentración mínima inhibitoria (%T > CMI), (ver sección 5.1).

Las dosis recomendadas para patógenos con CMI > 1 mg/l no se han determinado para la terapia continua de reemplazo renal dada la acumulación potencial de doripenem y el metabolito doripenem-M-1 (ver secciones 4.4 y 5.2). Se recomienda una monitorización estrecha de seguridad en pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal, debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición al metabolito doripenem-M-1 (ver sección 4.4).

La información disponible es insuficiente para hacer recomendaciones sobre el ajuste de dosis para pacientes sometidos a otros tipos de diálisis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Doribax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Doribax debe reconstituirse y después diluirse (ver sección 6.6) antes de la administración por perfusión intravenosa de 1 ó 4 horas.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo.

Hipersensibilidad a cualquier otro antibiótico derivado del carbapenem.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### General

La selección de doripenem para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un antibacteriano derivado del carbapenem en función de factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de determinadas bacterias resistentes a carbapenem.

Se debe tener precaución con la elección del antibiótico y la posología al tratar pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica de inicio tardío (> 5 días de hospitalización) y en otros casos de neumonía nosocomial, donde los patógenos de sensibilidad reducida sean sospechosos o estén confirmados, tales como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (ver secciones 4.2 y 5.1).

Puede estar indicado el uso concomitante de un aminoglucósido cuando se sospeche de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* o se demuestre su implicación en las indicaciones aprobadas (ver sección 4.1).

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (reacciones anafilácticas) en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Antes de iniciar el tratamiento con Doribax, se deben comprobar los antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a otros principios activos de esta clase o a los antibióticos betalactámicos. Doribax debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten dichos antecedentes. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a doripenem, se suspenderá su administración de inmediato y se adoptarán las medidas oportunas. Las reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) agudas de carácter grave requieren tratamiento urgente.

### Convulsiones

Se han notificado convulsiones durante el tratamiento con derivados del carbapenem, incluyendo doripenem (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos con doripenem las convulsiones se produjeron más frecuentemente en aquellos pacientes con trastornos preexistentes del Sistema Nervioso Central (SNC) (p. ej., ictus o antecedentes de convulsiones), función renal alterada y a dosis mayores de 500 mg.

### Colitis pseudomembranosa

Se ha notificado colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con Doribax pudiendo variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de Doribax es importante tener en cuenta este diagnóstico (ver sección 4.8).

### Sobrecrecimiento de bacterias no sensibles

Se ha asociado la administración de doripenem con la aparición y selección de cepas con sensibilidad reducida, al igual que se describe con el uso de otros antibióticos. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados durante la terapia. Se deben tomar las medidas adecuadas si se produce una sobreinfección. Se debe evitar el uso prolongado de Doribax.

#### Interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso concomitante de doripenem y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

#### Neumonitis con el uso por vía inhalatoria

Se dieron casos de neumonitis cuando Doribax se administró en investigación por vía inhalatoria. Por lo tanto, doripenem no debe administrarse por esta vía.

#### Terapia continua de reemplazo renal

En pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal, la exposición al metabolito doripenem-M-1 puede aumentarse a niveles donde no hay datos disponibles de seguridad *in vivo* en la actualidad. El metabolito carece de la actividad farmacológica diana pero se desconocen otros posibles efectos farmacológicos. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de la seguridad. (Ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Descripción de la población de pacientes tratados en los ensayos clínicos

En dos ensayos clínicos de pacientes con neumonía nosocomial (N=979), el 60% de los pacientes tratados con Doribax y clínicamente evaluables presentaban neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVМ). De ellos, el 50% mostraba NAVМ tardía (aparecida tras cinco días con ventilación mecánica), el 54% presentaba una puntuación APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II > 15 y el 32% recibió aminoglicósidos concomitantemente (el 76% durante más de 3 días).

En dos ensayos clínicos de pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (N=962), el lugar de la infección más frecuente en pacientes tratados con Doribax y con datos microbiológicamente evaluables fue el apéndice (62%). De estos, el 51% presentaba peritonitis generalizada en el momento basal. Otras fuentes de la infección incluían perforación de colon (20%), colecistitis complicada (5%) e infecciones en otros puntos (14%). El 11% tenía una puntuación APACHE II > 10, el 9,5% tuvieron infecciones post-operatorias, el 27% mostraba abscesos intraabdominales únicos o múltiples y el 4% presentaba bacteriemia concurrente en el momento basal.

En dos ensayos clínicos de pacientes con infecciones urinarias complicadas (N=1.179), el 52% de los pacientes tratados con Doribax y con datos microbiológicos evaluables mostraba infección urinaria inferior complicada y el 48% presentaba pielonefritis, de las cuales el 16% fueron complicadas. En total, el 54% de los pacientes sufría una complicación persistente, el 9% presentaba bacteriemia concurrente y el 23% tenía una infección por un patógeno urinario resistente al levofloxacino en el momento basal.

La experiencia en pacientes gravemente inmunocomprometidos que reciben terapia inmunosupresiva y en pacientes con neutropenia grave es limitada ya que esta población fue excluida de los ensayos en fase III.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El doripenem presenta un metabolismo escaso o nulo mediado por el Citocromo P450 (CYP450). De acuerdo a los estudios *in vitro*, no se espera que doripenem inhiba o induzca la actividad del CYP450. Por tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 (ver sección 5.2).

Se ha observado que la co-administración de doripenem y ácido valproico reduce significativamente los niveles de ácido valproico por debajo del rango terapéutico. Los niveles disminuidos de ácido

valproico pueden dar lugar a un control inadecuado de las convulsiones. En un estudio de interacción, las concentraciones séricas de ácido valproico fueron notablemente reducidas (el AUC se vio reducido en un 63%) tras la co-administración de doripenem y ácido valproico. La interacción tuvo un inicio rápido. Dado que los pacientes fueron administrados sólo cuatro dosis de doripenem, no se puede excluir una disminución rápida de los niveles de ácido valproico con una administración concomitante más duradera. También se han notificado disminuciones de los niveles de ácido valproico cuando se co-administró con otros agentes derivados del carbapenem, alcanzando en alrededor de dos días una disminución del 60-100% de los niveles de ácido valproico. Por lo tanto se deben considerar terapias antibacterianas alternativas o antiepilépticas complementarias.

El probenecid compite con el doripenem por la secreción tubular renal y reduce el aclaramiento renal del doripenem. En un estudio de interacciones, el AUC media del doripenem aumentó un 75% tras la administración conjunta con probenecid. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de probenecid con Doribax. No se puede excluir una interacción con otros medicamentos eliminados a través de la secreción tubular renal.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Se disponen de datos clínicos limitados sobre la exposición de doripenem en embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar el efecto en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Doribax no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

No se sabe si doripenem se excreta en la leche materna humana. En un estudio realizado con ratas se ha demostrado que el doripenem y su metabolito se excretan en la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Doribax debe tener en cuenta el efecto beneficioso del periodo de lactancia para el niño y el efecto beneficioso de Doribax para la madre.

##### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de los efectos potenciales del tratamiento con doripenem sobre la fertilidad en hombres o mujeres. La inyección intravenosa de doripenem no tiene efectos adversos sobre la fertilidad general de las ratas macho y hembra tratadas o sobre el desarrollo postnatal y el rendimiento reproductivo de las crías a dosis de hasta 1 g/kg/día (basado en el AUC, al menos equivalente a la exposición en humanos a dosis de 500 mg administrados cada 8 horas).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Doribax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. De acuerdo a las reacciones adversas notificadas del fármaco, no se prevé que Doribax afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad en ensayos clínicos en fase II y III en 3.142 pacientes adultos (1.817 de los cuales recibieron Doribax) mostró una tasa de reacciones adversas con Doribax 500 mg cada 8 horas del 32%. En el 0,1% del total de pacientes se interrumpió la administración de Doribax a causa de las reacciones adversas al medicamento. Las reacciones adversas al medicamento que motivaron la suspensión de la administración de Doribax fueron náuseas (0,1%), diarrea (0,1%), prurito (0,1%), micosis vulvar (0,1%), elevación de las enzimas hepáticas (0,2%) y exantema (0,2%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (10%), diarrea (9%) y náuseas (8%).

El perfil de seguridad de los ensayos clínicos de fase I, II y III de aproximadamente 500 pacientes que recibieron 1 g cada 8 horas en una perfusión de 4 horas de Doribax, concordó con el perfil de seguridad de los pacientes que recibieron 500 mg cada 8 horas.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran por orden de frecuencia las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización de Doribax. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas al medicamento identificadas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización de Doribax	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: candidiasis oral, micosis vulvar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4) Frecuencia no conocida: anafilaxia (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea Poco frecuentes: convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Frecuentes: flebitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, diarrea Poco frecuentes: colitis por <i>C. difficile</i> (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito, exantema Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

#### **4.9 Sobredosis**

En un estudio de fase I en sujetos sanos a los que se les perfundió una dosis de 2 g de doripenem en 1 hora cada 8 horas durante un periodo de 10 a 14 días, fue muy común la aparición de exantema (5 de 8 sujetos). El exantema se curó en 10 días desde que se interrumpió la administración de doripenem.

En caso de sobredosis, se suspenderá la administración de Doribax y se facilitará tratamiento de apoyo general hasta la eliminación del medicamento por vía renal. Doribax puede eliminarse por terapia continua de reemplazo renal o hemodiálisis (ver sección 5.2). Sin embargo, no se dispone de información sobre el empleo de ninguna de estas terapias para tratar la sobredosis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, derivados del carbapenem, código ATC: J01DH04.

#### Mecanismo de acción

El doripenem es un agente antibacteriano derivado sintético del carbapenem.

Doripenem ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Doripenem inactiva muchas proteínas fijadoras de penicilina (PBP) esenciales, provocando la inhibición de la síntesis de la pared celular y la posterior muerte de la célula.

Doripenem *in vitro* demostró bajo potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros agentes antibacterianos. Se ha observado actividad aditiva o sinergia débil con la amikacina y el levofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con daptomicina, linezolid, levofloxacino y vancomicina frente a bacterias grampositivas.

#### Datos de farmacocinética/farmacodinamia

Al igual que para otros agentes antimicrobianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que la concentración plasmática de doripenem supera la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) (%T > CMI) del microorganismo infeccioso es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia en estudios preclínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). Las simulaciones de Monte Carlo realizadas utilizando los resultados de sensibilidad de los patógenos de ensayos en fase III completados y de los datos FC de poblaciones indicaron que se alcanzó el objetivo %T > CMI 35% en más del 90% de los pacientes con neumonía nosocomial, infecciones urinarias complicadas e infecciones intraabdominales complicadas, para todos los grados de función renal.

La prolongación del tiempo de perfusión de doripenem a 4 horas maximiza el valor %T > CMI para una dosis determinada, siendo este hecho la base para elegir administrar perfusiones de 4 horas a pacientes con neumonía nosocomial incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica. En pacientes gravemente enfermos o aquellos con una respuesta inmune deteriorada puede ser más adecuada una perfusión de 4 horas cuando la CMI de doripenem para el/los patógeno(s) conocido(s) o sospechado(s) sea o es esperable que sea > 0,5 mg/l, con el fin de alcanzar un objetivo de 50%T > CMI en al menos el 95% de los pacientes (ver sección 4.2). Las simulaciones de Monte Carlo respaldaron el uso de perfusiones de 500 mg a lo largo de 4 horas cada 8 horas en pacientes con función renal normal para determinados patógenos con una CMI de doripenem ≤ 4 mg/l.

#### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que afectan al doripenem incluyen la inactivación del principio activo por enzimas que hidrolizan a los derivados del carbapenem, las PBPs mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana externa y la expulsión activa. El doripenem es resistente a la hidrólisis por la mayoría de betalactamasas, incluidas las penicilinasas y cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, con la excepción de algunas betalactamasas que hidrolizan a los derivados del carbapenem relativamente raras. Las especies resistentes a otros derivados del carbapenem generalmente desarrollan co-resistencia al doripenem. Los estafilococos resistentes a meticilina siempre deben ser considerados como resistentes a doripenem. Análogamente a lo que ocurre con otros antibióticos, entre ellos los derivados del carbapenem, se ha demostrado que el doripenem selecciona las cepas de bacterias resistentes.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fijados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

No relacionados con las especies	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
Estafilococos	inferida del punto de corte de la meticilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. distintas de <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
Enterococos	“ objetivo inapropiado ”

*Haemophilus* spp.  
*N. gonorrhoeae*  
Anaerobios

S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l  
IE (evidencia insuficiente)  
S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l

### Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se traten infecciones graves. Siempre que sea necesario, se solicitará el consejo de los expertos cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del fármaco sea cuestionable en determinados tipos de infección.

Se han notificado brotes localizados de infecciones por microorganismos resistentes al carbapenem en la Unión Europea. La siguiente información es sólo una guía aproximada sobre las probabilidades de que el microorganismo sea sensible o no al doripenem.

### **Especies frecuentemente sensibles:**

Aerobios grampositivos

*Enterococcus faecalis*\*<sup>s</sup>  
*Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina)\*<sup>^</sup>  
*Staphylococcus* spp. (sólo cepas sensibles a la meticilina)<sup>^</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus* spp.

Aerobios gramnegativos

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

Anaerobios

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

**Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:**

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

#### **Microorganismos intrínsecamente resistentes:**

Aerobios grampositivos

*Enterococcus faecium*

Aerobios gramnegativos

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

\* especies contra las que ha demostrado actividad en ensayos clínicos

§ especies que muestran sensibilidad intermedia natural

+ especies con resistencia adquirida > 50% en uno o varios Estados Miembros

^ todos los estafilococos resistentes a la meticilina deben considerarse como resistentes al doripenem

#### Datos de estudios clínicos

##### *Neumonía asociada a ventilación mecánica*

Un estudio de 233 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica de inicio tardío no pudo demostrar la no inferioridad del tratamiento en investigación de 7 días con doripenem (1 gramo cada 8 horas en perfusión de 4 horas) comparado con un tratamiento de 10 días con imipenem/cilastatina (1 gramo cada 8 horas en perfusión de 1 hora). Además, a los pacientes se les permitió recibir determinados tratamientos específicos adyuvantes. El estudio se suspendió prematuramente basado en la recomendación de un comité independiente de seguimiento de los datos. La tasa de curación clínica al final de la visita del día 10 del tratamiento fue numéricamente inferior en el brazo de doripenem en el análisis primario microbiológico de la población por intención de tratar modificada (MITT) (45,6% *versus* 56,8%; Intervalo de confianza (IC) del 95%: -26,3%; 3,8%) y en el análisis co-primario de la población de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) (49,1% [28/57] *versus* 66,1% [39/59]); Intervalo de confianza (IC) del 95%: -34,7%; 0,8%). La tasa global de mortalidad por cualquier causa en el día 28 fue numéricamente superior en sujetos tratados con doripenem en el análisis de la población MITT (21,5% *versus* 14,8%; Intervalo de confianza (IC) del 95%: -5,0%; 18,5%). La diferencia en la tasa de curación clínica entre doripenem *versus* imipenem/cilastatina fue mayor en pacientes que tenían una puntuación APACHE > 15 (16/45 [36%] *versus* 23/46 [50%]) y en pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] *versus* 6/10 [60%]).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-\infty}$  del doripenem en sujetos sanos en los estudios realizados tras la administración de 500 mg durante 1 hora son aproximadamente de 23  $\mu\text{g/ml}$  y 36  $\mu\text{g.h/ml}$ , respectivamente. La  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-\infty}$  del doripenem en sujetos sanos en los estudios realizados tras la administración de 500 mg y 1 g durante 4 horas son aproximadamente de 8  $\mu\text{g/ml}$  y 17  $\mu\text{g/ml}$ , y de 34  $\mu\text{g.h/ml}$  y 68  $\mu\text{g.h/ml}$ , respectivamente. El doripenem no se acumula tras múltiples perfusiones intravenosas de 500 mg o 1 g administradas cada 8 horas durante 7 a 10 días en sujetos con función renal normal.

La farmacocinética de una dosis única de doripenem después de una perfusión de 4 horas en adultos con fibrosis quística es consistente con la farmacocinética en adultos sin fibrosis quística. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para determinar la seguridad y la eficacia de doripenem en pacientes con fibrosis quística.

#### Distribución

El promedio de la unión del doripenem a las proteínas del plasma fue aproximadamente del 8,1% y es independiente de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 16,8 l, similar al volumen del líquido extracelular en el hombre. El doripenem

penetra bien en varios líquidos y tejidos corporales, como el tejido uterino, el líquido retroperitoneal, el tejido prostático, el tejido vesicular y la orina.

### Biotransformación

La metabolización del doripenem en un metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica se produce principalmente a través de la deshidropeptidasa-I. Doripenem experimenta poco o ningún metabolismo mediado por el Citocromo P450 (CYP450). En estudios *in vitro* se ha determinado que doripenem no inhibe o induce las actividades de las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4.

### Eliminación

El doripenem se elimina inalterado principalmente por los riñones. La semivida de eliminación terminal plasmática media del doripenem en adultos jóvenes y sanos es de 1 hora aproximadamente y el aclaramiento plasmático es de aproximadamente 15,9 l/hora. El aclaramiento renal medio es de 10,3 l/hora. La magnitud de esta cifra, junto con la notable disminución de la eliminación del doripenem que se observa cuando se administra simultáneamente con probenecid, indica que el doripenem sufre filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción. En adultos jóvenes y sanos que recibieron una dosis única de 500 mg de Doribax, se recuperó en orina el 71% de la dosis como principio activo intacto y el 15% de la dosis como metabolito de anillo abierto. Tras la administración de una sola dosis de 500 mg de doripenem marcado radiactivamente a adultos jóvenes y sanos, se recuperó menos del 1% de la radiactividad total en las heces. Los parámetros farmacocinéticos de doripenem se mostraron lineales para un rango de dosis de 500 mg a 2 g perfundidos intravenosamente durante 1 hora y de 500 mg a 1 g perfundido intravenosamente durante 4 horas.

### Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 500 mg de Doribax, el AUC de doripenem se incrementó en 1,6, 2,8 y 5,1 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr de 51-79 ml/min), insuficiencia renal moderada (ClCr de 31-50 ml/min) e insuficiencia renal grave (ClCr  $\leq$  30 ml/min) respectivamente, en comparación con las personas sanas de la misma edad y con una función renal normal (ClCr  $>$ 80 ml/min). El AUC del metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica (doripenem-M-1) se estima que esté considerablemente aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave comparada con sujetos sanos. Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

Es necesario ajustar la dosis de Doribax en pacientes sometidos a una terapia continua de reemplazo renal (ver sección 4.2). En un estudio en el que 12 pacientes con nefropatía terminal recibieron una dosis única de 500 mg de doripenem por perfusión intravenosa de 1 hora, la exposición sistémica a doripenem y doripenem-M-1 se aumentó en comparación con las personas sanas. La cantidad de doripenem y doripenem-M-1 eliminados durante una sesión de 12 horas de HVVC fue de aproximadamente el 28% y el 10% de la dosis, respectivamente; y durante una sesión de 12 horas de HDFVVC fue de aproximadamente el 21% y el 8% de la dosis, respectivamente.

Las recomendaciones posológicas para pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal se han desarrollado para alcanzar exposiciones sistémicas a doripenem similares a las personas con una función renal normal que reciben 500 mg de doripenem por perfusión de 1 hora, para mantener las concentraciones de doripenem por encima de una concentración mínima inhibitoria de 1 mg/l durante al menos un 35% del intervalo posológico, y para mantener las exposiciones a doripenem y al metabolito doripenem-M-1 por debajo de aquellas observadas con una perfusión de 1 hora de 1 g de doripenem cada 8 horas en personas sanas. Estas recomendaciones posológicas se obtuvieron a través de un modelo de datos con pacientes con nefropatía terminal sometidos a terapia continua de reemplazo renal, y considerando los potenciales incrementos del aclaramiento no renal de los derivados del carbapenem en pacientes con insuficiencia renal aguda en comparación con los pacientes con insuficiencia renal crónica.

En el grupo de pacientes doripenem-M-1 tuvo una eliminación lenta y la semivida (y el AUC) no se han determinado satisfactoriamente. Por lo tanto, no se puede excluir que la exposición obtenida en pacientes sometidos a terapia continua de reemplazo renal sea mayor que la estimada y de esta manera mayor que las exposiciones al metabolito observada con una perfusión de 1 hora de 1 g de doripenem

cada 8 horas en personas sanas. Se desconocen las consecuencias *in vivo* del aumento de las exposiciones al metabolito al no haber datos de actividad farmacológica, excepto para la actividad antimicrobiológica (ver sección 4.4). Si se aumenta la dosis de doripenem por encima de la dosis recomendada en terapia continua de reemplazo renal, la exposición sistémica al metabolito doripenem-M-1 se aumenta aún más. Se desconocen las consecuencias clínicas de este tipo de aumento en la exposición.

Las exposiciones sistémicas a doripenem y a doripenem-M-1 se incrementan sustancialmente en pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, en comparación con las personas sanas. En un estudio en el que seis pacientes con nefropatía terminal recibieron una dosis única de 500 mg de doripenem por perfusión intravenosa, las cantidades de doripenem y doripenem-M-1 eliminadas durante la sesión de hemodiálisis de 4 horas fue de aproximadamente el 46% y el 6% de la dosis, respectivamente. La información disponible es insuficiente para hacer recomendaciones sobre el ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente o a otros métodos de diálisis aparte de la terapia continua de reemplazo renal (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

No se ha determinado la farmacocinética del doripenem en pacientes con insuficiencia hepática. Como el metabolismo del doripenem parece que no se produce en el hígado, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de doripenem.

#### Pacientes de edad avanzada

Se ha evaluado la influencia de la edad en la farmacocinética del doripenem en mujeres y hombres de edad avanzada sanos (66-84 años). El AUC del doripenem aumentó un 49% en los adultos de edad avanzada con respecto a los adultos jóvenes. Estos cambios se atribuyeron principalmente a las alteraciones de la función renal relacionadas con la edad. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

#### Género

Se ha evaluado el efecto del género en la farmacocinética del doripenem en mujeres y hombres sanos. El AUC del doripenem fue un 13% superior en las mujeres en comparación a los hombres. No se recomienda ajustar la dosis en función del género.

#### Raza

Se ha investigado el efecto de la raza sobre la farmacocinética del doripenem mediante un análisis farmacocinético en la población. No se ha observado diferencias significativas en el aclaramiento medio del doripenem entre las diversas razas, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis en función de la raza.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Sin embargo, debido al diseño de los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de las diferencias en la farmacocinética entre animales y humanos, no se aseguró en estos estudios la exposición continua de los animales.

No se observó toxicidad para la reproducción en los estudios realizados en ratas y conejos. Sin embargo, los resultados de estos estudios son de relevancia limitada ya que se han realizado con una única dosis diaria que equivalía a menos de una décima parte de la duración de la exposición diaria a doripenem en animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ninguno

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.3.

## 6.3 Periodo de validez

3 años.

Conservación de las soluciones reconstituidas: Tras la reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables o con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), la suspensión de Doribax en el vial puede conservarse hasta 1 hora a temperatura inferior a 30 °C antes de transferirla y diluirla en la bolsa de perfusión.

Tras la disolución en la bolsa de perfusión las perfusiones de Doribax conservadas a temperatura ambiente o refrigeradas deben completarse con arreglo a los plazos que se indican en la siguiente tabla:

Plazo en el que la reconstitución, dilución y perfusión de las soluciones para perfusión de Doribax debe ser completada

Solución para perfusión	Solución conservada a temperatura ambiente	Solución conservada en nevera (2 °C y 8 °C)
solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)	12 horas	72 horas*
<sup>+</sup> solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%)	4 horas	24 horas*

\* Una vez fuera de la nevera, las perfusiones deben completarse dentro del tiempo de estabilidad a temperatura ambiente, teniendo en cuenta que el período total de refrigeración, el tiempo necesario para alcanzar la temperatura ambiente y la duración de la perfusión no superen el período de estabilidad en refrigeración.

<sup>+</sup> la solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) no debe utilizarse para perfusiones de duración superior a 1 hora.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante su utilización en los tiempos y en las soluciones recogidas en la tabla anterior.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante su utilización y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deben superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento y de las soluciones para perfusión, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml de vidrio transparente Tipo I.

El medicamento se suministra en cajas que contienen 10 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial es para un solo uso.

Doribax es reconstituido y después diluido antes de la perfusión.

### Preparación de la dosis de 500 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 500 mg

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 500 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo. Para administrar una dosis de 500 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución.

### Preparación de una dosis de 250 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 500 mg

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 500 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo.
4. Extraiga de la bolsa de perfusión 55 ml de esta solución y elimínelos. Para administrar una dosis de 250 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución restante.

Las soluciones para perfusión de Doribax pueden ser desde transparentes e incoloras hasta transparentes y de color amarillo claro. Las variaciones del color dentro de estos límites no afectan a la potencia del producto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 25 Julio 2008

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

No procede.

### **• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Doribax 250 mg polvo para solución para perfusión  
doripenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 250 mg de doripenem

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución para perfusión  
10 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Doribax 250 mg polvo para perfusión  
doripenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 250 mg de doripenem (como monohidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

250 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía IV

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Doribax 500 mg polvo para solución para perfusión  
doripenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 500 mg de doripenem

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución para perfusión  
10 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Doribax 500 mg polvo para perfusión  
doripenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 500 mg de doripenem (como monohidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

500 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía IV

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/467/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B.PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Doribax 250 mg polvo para solución para perfusión doripenem

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Doribax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Doribax
3. Cómo usar Doribax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doribax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Doribax y para qué se utiliza

Doribax contiene el principio activo doripenem. Este medicamento es un antibiótico que actúa destruyendo diferentes tipos de bacterias (gérmenes) que producen infecciones en diversas partes del organismo.

Doribax se utiliza en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Neumonía (un tipo de infección de pecho o de pulmón grave) que se puede contraer en un hospital o un recinto similar. Se incluye aquí la neumonía que algunos pacientes contraen cuando utilizan una máquina para ayudarles a respirar.
- Infecciones complicadas de la zona que rodea al estómago (infecciones abdominales).
- Infecciones urinarias complicadas, como las infecciones de los riñones y los casos de diseminación a la sangre.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Doribax

##### No use Doribax:

- Si es alérgico al doripenem.
- Si es alérgico a otros antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas o derivados del carbapenem (los cuales son utilizados para tratar varias infecciones), porque también puede ser alérgico a Doribax.

No use este medicamento si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir Doribax.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Doribax, y si presenta:

- Problemas que afectan al riñón (renales). Puede ser necesario que su médico reduzca la dosis de Doribax.
- Diarrea. Es importante que informe a su médico si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después del tratamiento con Doribax. Ésto se debe a que puede padecer un trastorno denominado colitis (inflamación del intestino). **No tome ningún otro medicamento para tratar la diarrea sin consultarlo antes con su médico.**

- Trastornos del Sistema Nervioso Central como ictus o antecedentes de convulsiones. Se han notificado convulsiones durante el tratamiento con Doribax y otros antibióticos que actúan de forma parecida a Doribax. Aunque los antibióticos, incluido Doribax, destruyen determinadas bacterias, otras bacterias y hongos pueden seguir creciendo más de lo normal. Es lo que se conoce como crecimiento excesivo. Su médico le controlará y le tratará en caso necesario.

Doribax no debe inhalarse ya que puede producir una inflamación del pulmón (neumonitis).

### **Niños y adolescentes**

Doribax no debe administrarse a niños o adolescentes (por debajo de los 18 años) ya que no hay suficiente información para asegurar que Doribax puede utilizarse con seguridad.

### **Uso de Doribax con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta o las plantas medicinales. Informe a su médico si está utilizando:

- **ácido valproico o valproato sódico** (utilizado para tratar la epilepsia, trastorno bipolar, migrañas o esquizofrenia)
- **probenecid** (utilizado para tratar gota o niveles altos de ácido úrico en la sangre).

Su médico decidirá si usted debe utilizar Doribax en combinación con estos otros medicamentos.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar Doribax:

- Si está embarazada o cree que puede estarlo. Su médico decidirá si debe utilizar Doribax.
- Si está dando el pecho o pretende hacerlo. Es posible que pasen a la leche pequeñas cantidades de este medicamento y que afecten a su hijo. Por eso, su médico decidirá si debe utilizar Doribax durante el periodo de lactancia materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

No es probable que Doribax afecte su capacidad para conducir o manejar máquinas.

## **3. Cómo usar Doribax**

### **Cuánto Doribax se administra**

- Su médico decidirá la cantidad de Doribax que necesita y la duración del tratamiento.

### **Adultos (incluidos los ancianos por encima de 65 años)**

- La dosis habitual es de 500 mg cada ocho horas. Cada dosis es administrada durante un periodo de una o cuatro horas.
- El ciclo de tratamiento suele durar de 5 a 14 días.
- Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede disminuir su dosis de Doribax a 250 mg administrados a lo largo de una o cuatro horas cada ocho o doce horas.

### **Cómo se administra Doribax**

- Doribax debe ser preparado y administrado al paciente por un médico o un enfermero mediante una perfusión intravenosa de una o cuatro horas de duración (algunas veces esto se conoce como un “goteo”).

### **Si se le administra demasiado Doribax**

Los síntomas de sobredosis pueden incluir erupción. Si le preocupa haber recibido demasiado Doribax, hable inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Si no recibe una dosis de Doribax**

Si le preocupa no haber recibido una dosis de Doribax, hable inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero. Es importante que reciba el tratamiento con Doribax durante el tiempo que su médico estime necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Doribax, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Efectos adversos graves**

**Si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, informe a su médico inmediatamente porque puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Hinchazón repentina de labios, cara, garganta o lengua, erupción, problemas para tragar o para respirar. Puede tratarse de los signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia) y pueden poner en peligro su vida.
- Reacciones graves en la piel, con erupción generalizada con descamación de la piel y ampollas en boca, ojos y genitales (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson).
- Si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después de su tratamiento con Doribax (colitis por *Clostridium difficile*)

##### **Otros efectos adversos**

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de cabeza

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Erupción, picor o urticaria
- Diarrea
- Estar mareado (náuseas)
- Inflamación de la pared de la vena en el lugar de la perfusión intravenosa (o “goteo”) (flebitis)
- Infecciones fúngicas (hongos) en la boca o la vagina
- Elevación de la concentración de algunas enzimas hepáticas en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Disminución del recuento de plaquetas sanguíneas que puede aumentar el riesgo de hematomas y sangrados
- Descenso de los glóbulos blancos que puede aumentar el riesgo de infecciones
- Convulsiones.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **5. Conservación de Doribax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. Los dos primeros números indican el mes. Los cuatro números siguientes indican el año. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Doribax

- El principio activo es doripenem. Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 250 mg de doripenem.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Doribax es un polvo cristalino de color entre blanco y blanquecino amarillento claro, presentado en un vial de vidrio. Doribax se suministra en envases de 10 viales.

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsables de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios**

Cada vial es para un solo uso.

Doribax es reconstituido y después diluido antes de la perfusión.

**Preparación de la dosis de 250 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 250 mg**

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 250 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 50 ml o 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo. Para administrar una dosis de 250 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución.

Las soluciones para perfusión de Doribax pueden ser desde transparentes e incoloras hasta transparentes y de color amarillo claro. Las variaciones del color dentro de estos límites no afectan a la potencia del producto.

#### **Conservación de las soluciones reconstituidas**

Tras la reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables o con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), la suspensión de Doribax puede conservarse en el vial hasta 1 hora a temperatura inferior a 30 °C antes de transferirla y diluirla en la bolsa de perfusión.

Tras la disolución en la bolsa de perfusión las perfusiones de Doribax conservadas a temperatura ambiente o refrigeradas deben completarse con arreglo a los plazos que se indican en la siguiente tabla:

#### **Plazo en el que la reconstitución, dilución y perfusión de las soluciones para perfusión de Doribax debe ser completada**

Solución para perfusión	Solución conservada a temperatura ambiente	Solución conservada en nevera (2 °C-8 °C)
solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)	12 horas	72 horas*
+ solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%)	4 horas	24 horas*

\* Una vez fuera de la nevera, las perfusiones deben completarse dentro del tiempo de estabilidad a temperatura ambiente, teniendo en cuenta que el período total de refrigeración, el tiempo necesario para alcanzar la temperatura ambiente y la duración de la perfusión no superen el período de estabilidad en refrigeración.

+ la solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) no debe utilizarse para perfusiones de duración superior a 1 hora.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante su utilización en los tiempos y en las soluciones recogidas en la tabla anterior.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante su utilización y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deben superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## Prospecto: información para el usuario

### Doribax 500 mg polvo para solución para perfusión doripenem

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Doribax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Doribax
3. Cómo usar Doribax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doribax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Doribax y para qué se utiliza

Doribax contiene el principio activo doripenem. Este medicamento es un antibiótico que actúa destruyendo diferentes tipos de bacterias (gérmenes) que producen infecciones en diversas partes del organismo.

Doribax se utiliza en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Neumonía (un tipo de infección de pecho o de pulmón grave) que se puede contraer en un hospital o un recinto similar. Se incluye aquí la neumonía que algunos pacientes contraen cuando utilizan una máquina para ayudarles a respirar.
- Infecciones complicadas de la zona que rodea al estómago (infecciones abdominales).
- Infecciones urinarias complicadas, como las infecciones de los riñones y los casos de diseminación a la sangre.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Doribax

##### No use Doribax:

- Si es alérgico al doripenem.
- Si es alérgico a otros antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas o derivados del carbapenem (los cuales son utilizados para tratar varias infecciones), porque también puede ser alérgico a Doribax.

No use este medicamento si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir Doribax.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Doribax, y si presenta:

- Problemas que afectan al riñón (renales). Puede ser necesario que su médico reduzca la dosis de Doribax.
- Diarrea. Es importante que informe a su médico si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después del tratamiento con Doribax. Ésto se debe a que puede padecer un trastorno denominado colitis (inflamación del intestino). **No tome ningún otro medicamento para tratar la diarrea sin consultarlo antes con su médico.**

- Trastornos del Sistema Nervioso Central como ictus o antecedentes de convulsiones. Se han notificado convulsiones durante el tratamiento con Doribax y otros antibióticos que actúan de forma parecida a Doribax. Aunque los antibióticos, incluido Doribax, destruyen determinadas bacterias, otras bacterias y hongos pueden seguir creciendo más de lo normal. Es lo que se conoce como crecimiento excesivo. Su médico le controlará y le tratará en caso necesario.

Doribax no debe inhalarse ya que puede producir una inflamación del pulmón (neumonitis).

### **Niños y adolescentes**

Doribax no debe administrarse a niños o adolescentes (por debajo de los 18 años) ya que no hay suficiente información para asegurar que Doribax puede utilizarse con seguridad.

### **Uso de Doribax con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta o las plantas medicinales. Informe a su médico si está utilizando:

- **ácido valproico o valproato sódico** (utilizado para tratar la epilepsia, trastorno bipolar, migrañas o esquizofrenia)
- **probenecid** (utilizado para tratar gota o niveles altos de ácido úrico en la sangre).

Su médico decidirá si usted debe utilizar Doribax en combinación con estos otros medicamentos.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar Doribax:

- Si está embarazada o cree que puede estarlo. Su médico decidirá si debe utilizar Doribax.
- Si está dando el pecho o pretende hacerlo. Es posible que pasen a la leche pequeñas cantidades de este medicamento y que afecten a su hijo. Por eso, su médico decidirá si debe utilizar Doribax durante el periodo de lactancia materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

No es probable que Doribax afecte su capacidad para conducir o manejar máquinas.

## **3. Cómo usar Doribax**

### **Cuánto Doribax se administra**

- Su médico decidirá la cantidad de Doribax que necesita y la duración del tratamiento.

### **Adultos (incluidos los ancianos por encima de 65 años)**

- La dosis habitual es de 500 mg cada ocho horas. Cada dosis es administrada durante un periodo de una o cuatro horas.
- El ciclo de tratamiento suele durar de 5 a 14 días.
- Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede disminuir su dosis de Doribax a 250 mg administrados a lo largo de una o cuatro horas cada ocho o doce horas.

### **Cómo se administra Doribax**

- Doribax debe ser preparado y administrado al paciente por un médico o un enfermero mediante una perfusión intravenosa de una o cuatro horas de duración (algunas veces esto se conoce como un “goteo”).

### **Si se le administra demasiado Doribax**

Los síntomas de sobredosis pueden incluir erupción. Si le preocupa haber recibido demasiado Doribax, hable inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Si no recibe una dosis de Doribax**

Si le preocupa no haber recibido una dosis de Doribax, hable inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero. Es importante que reciba el tratamiento con Doribax durante el tiempo que su médico estime necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Doribax, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Efectos adversos graves**

**Si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, informe a su médico inmediatamente porque puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Hinchazón repentina de labios, cara, garganta o lengua, erupción, problemas para tragar o para respirar. Puede tratarse de los signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia) y pueden poner en peligro su vida.
- Reacciones graves en la piel, con erupción generalizada con descamación de la piel y ampollas en boca, ojos y genitales (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson).
- Si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después de su tratamiento con Doribax (colitis por *Clostridium difficile*)

##### **Otros efectos adversos**

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de cabeza

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Erupción, picor o urticaria
- Diarrea
- Estar mareado (náuseas)
- Inflamación de la pared de la vena en el lugar de la perfusión intravenosa (o “goteo”) (flebitis)
- Infecciones fúngicas (hongos) en la boca o la vagina
- Elevación de la concentración de algunas enzimas hepáticas en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Disminución del recuento de plaquetas sanguíneas que puede aumentar el riesgo de hematomas y sangrados
- Descenso de los glóbulos blancos que puede aumentar el riesgo de infecciones
- Convulsiones.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **5. Conservación de Doribax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. Los dos primeros números indican el mes. Los cuatro números siguientes indican el año. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Doribax

- El principio activo es doripenem. Cada vial contiene monohidrato de doripenem equivalente a 500 mg de doripenem.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Doribax es un polvo cristalino de color entre blanco y blanquecino amarillento claro, presentado en un vial de vidrio. Doribax se suministra en envases de 10 viales.

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsables de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios**

Cada vial es para un solo uso.

Doribax es reconstituido y después diluido antes de la perfusión.

**Preparación de la dosis de 500 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 500 mg**

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 500 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo. Para administrar una dosis de 500 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución.

### **Preparación de una dosis de 250 mg de solución para perfusión utilizando el vial de 500 mg**

1. Añada 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de 500 mg y agítelo para formar una suspensión.
2. Inspeccione visualmente la suspensión para comprobar la presencia de partículas extrañas.  
Nota: la suspensión no debe administrarse por perfusión directa.
3. Extraiga la suspensión con una jeringa con aguja y añádala a una bolsa de perfusión con 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y mezcle hasta que se disuelva por completo.
4. Extraiga de la bolsa de perfusión 55 ml de esta solución y elimínelos. Para administrar una dosis de 250 mg de doripenem perfunda la totalidad de la solución restante.

Las soluciones para perfusión de Doribax pueden ser desde transparentes e incoloras hasta transparentes y de color amarillo claro. Las variaciones del color dentro de estos límites no afectan a la potencia del producto.

### **Conservación de las soluciones reconstituidas**

Tras la reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables o con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), la suspensión de Doribax puede conservarse en el vial hasta 1 hora a temperatura inferior a 30 °C antes de transferirla y diluirla en la bolsa de perfusión.

Tras la disolución en la bolsa de perfusión, las perfusiones de Doribax conservadas a temperatura ambiente o refrigeradas deben completarse con arreglo a los plazos que se indican en la siguiente tabla:

### **Plazo en el que la reconstitución, dilución y perfusión de las soluciones para perfusión de Doribax debe ser completada**

Solución para perfusión	Solución conservada a temperatura ambiente	Solución conservada en nevera (2 °C-8 °C)
solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)	12 horas	72 horas*
+ solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%)	4 horas	24 horas*

\* Una vez fuera de la nevera, las perfusiones deben completarse dentro del tiempo de estabilidad a temperatura ambiente, teniendo en cuenta que el período total de refrigeración, el tiempo necesario para alcanzar la temperatura ambiente y la duración de la perfusión no superen el período de estabilidad en refrigeración.

+ la solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) no debe utilizarse para perfusiones de duración superior a 1 hora.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante su utilización en los tiempos y en las soluciones recogidas en la tabla anterior.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante su utilización y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deben superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.