

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.

El medicamento no contiene ningún excipiente.

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 urinarias complicadas

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado 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 la ventilación mecánica	500 mg	cada 8 horas	1 o 4 horas*
Infección intraabdominal complicada	500 mg	cada 8 horas	1 hora
Infecciones urinarias (IU) complicadas, incluida la pielonefritis	500 mg	cada 8 horas	1 hora

* 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.

Para el periodo de validez de la solución para perfusión ver sección 6.3.

La duración habitual del tratamiento con doripenem es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente. 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 pediátricos

Doribax no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, un aclaramiento de creatinina (ClCr) de > 50 a ≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la posología de Doribax debe ser de 250 mg cada 8 horas (ver sección 6.6). En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min), la posología de Doribax debe ser de 250 mg cada 12 horas (ver sección 6.6). 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 ^{a,b,c}	Consecución del objetivo (CMI)
TCRR	≤ 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

^a 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.

^b 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).

^c Para el periodo de validez de la solución para perfusión ver sección 6.3.

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).

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 arriba *Posología en pacientes con insuficiencia renal* y sección 5.2).

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

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

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 Doribax, 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.

Se han notificado, de forma poco frecuente, convulsiones durante el tratamiento con otros derivados del carbapenem.

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).

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.

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

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

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 (ver sección 5.2). 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 (NAVM). De ellos, el 50% mostraba NAVM 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

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.

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.

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

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%).

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	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes: candidiasis oral, micosis vulvar
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: trombocitopenia, neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4) Frecuencia no conocida: anafilaxia (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes: cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes: flebitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: náuseas, diarrea Poco frecuentes: colitis por <i>C. difficile</i> (ver sección 4.4)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	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 levofloxacinó frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con daptomicina, linezolid, levofloxacinó y vancomicina frente a bacterias grampositivas.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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 (FC/FD). 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 Doribax 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 PBP's 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
Enterecocos	“ objetivo inapropiado ”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (evidencia insuficiente)
Anaerobios	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**[§]
Staphylococcus aureus (sólo cepas sensibles a la meticilina)*[^]
Staphylococcus spp. (sólo cepas sensibles a la meticilina)[^]
*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 wadsworthensis
Peptostreptococcus magnus
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.
Sutterella wadsworthensis

Especies cuya resistencia adquirida puede suponer un problema:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia^{§+}
*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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 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.

Metabolismo

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, 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 Doribax.

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 preclínicos 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 medicamentos 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 con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), 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*
+ 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido 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.

El medicamento no contiene ningún excipiente.

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 urinarias complicadas

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado 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 la ventilación mecánica	500 mg	cada 8 horas	1 o 4 horas*
Infección intraabdominal complicada	500 mg	cada 8 horas	1 hora
Infecciones urinarias (IU) complicadas, incluida la pielonefritis	500 mg	cada 8 horas	1 hora

* 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.

Para el periodo de validez de la solución para perfusión ver sección 6.3.

La duración habitual del tratamiento con doripenem es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente. 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 pediátricos

Doribax no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, un aclaramiento de creatinina (ClCr) de > 50 a ≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), la posología de Doribax debe ser de 250 mg cada 8 horas (ver sección 6.6). En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min), la posología de Doribax debe ser de 250 mg cada 12 horas (ver sección 6.6). 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 ^{a,b,c}	Consecución del objetivo (CMI)
TCRR	≤ 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

^a 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.

^b 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).

^c Para el periodo de validez de la solución para perfusión ver sección 6.3.

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).

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 arriba *Posología en pacientes con insuficiencia renal* y sección 5.2).

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

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

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 Doribax, 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.

Se han notificado, de forma poco frecuente, convulsiones durante el tratamiento con otros derivados del carbapenem.

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).

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.

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

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

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 (ver sección 5.2). 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 (NAVM). De ellos, el 50% mostraba NAVM 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

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.

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.

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

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%).

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	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes: candidiasis oral, micosis vulvar
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: trombocitopenia, neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4) Frecuencia no conocida: anafilaxia (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes: cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes: flebitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: náuseas, diarrea Poco frecuentes: colitis por <i>C. difficile</i> (ver sección 4.4)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	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 levofloxacinó frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con daptomicina, linezolid, levofloxacinó y vancomicina frente a bacterias grampositivas.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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 (FC/FD). 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 Doribax 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 PBP's 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
Enterecocos	“ objetivo inapropiado ”
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l y R > 1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	IE (evidencia insuficiente)
Anaerobios	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**[§]
Staphylococcus aureus (sólo cepas sensibles a la meticilina)*[^]
Staphylococcus spp. (sólo cepas sensibles a la meticilina)[^]
*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 cuya resistencia adquirida puede suponer un problema:

*Acinetobacter baumannii**
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia^{§+}
*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 metilicina deben considerarse como resistentes al doripenem

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y 68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 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.

Metabolismo

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, 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 Doribax.

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 preclínicos 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 medicamentos 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 con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), 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*
+ 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido 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/>.

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN 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 DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4 (de fecha 6 de Diciembre de 2010) del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de la minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

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

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 del alcance y de la vista 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 ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doribax 250 mg polvo 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

250 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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

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

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 del alcance y de la vista 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 ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doribax 500 mg polvo 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

500 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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

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.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Doribax y para qué se utiliza
2. Antes de usar Doribax
3. Cómo usar Doribax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doribax
6. Información adicional

1. QUÉ ES DORIBAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Doribax es un antibiótico que actúa destruyendo diferentes tipos de bacterias (gérmenes) que producen infecciones en diversas partes del organismo.

Doribax se utiliza para 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. ANTES DE USAR DORIBAX

No use Doribax

- Si es alérgico (hipersensible) 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 Doribax si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de recibir Doribax.

Tenga especial cuidado con Doribax

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.**

Se han notificado con rara frecuencia convulsiones durante el tratamiento con otros antibióticos estrechamente relacionados.

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.

Informe a su médico si está tomando medicamentos llamados ácido valproico o valproato sódico (ver *Uso de otros medicamentos* a continuación).

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

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 otros medicamentos

Informe siempre a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los 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) o 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

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”).

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 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.

Si usa más Doribax del que debiera

Si le preocupa haber recibido demasiado Doribax, hable inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar Doribax

Si le preocupa no haber recibido una dosis de Doribax, hable inmediatamente con su médico o farmacéutico. 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 o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes

- Dolor de cabeza

Frecuentes

- Erupción, picor o urticaria
- Diarrea. Si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después de su tratamiento con Doribax, informe inmediatamente a su médico.
- 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.

Poco frecuentes

- Inflamación del intestino y diarrea (colitis por *Clostridium difficile*)
- 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 infección
- 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. **Si presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente porque puede necesitar tratamiento médico urgente.**

También se han observado los siguientes efectos secundarios en un número reducido de pacientes

- 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 considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DORIBAX

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. Las dos primeras cifras indican el mes. Las otras cuatro, 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. 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	Responsables de la fabricación
Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	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
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +3214 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

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 (0) 1494 567567

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +4 021 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 233 552 600

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 (0) 1494 567567

Este prospecto ha sido aprobado en MM/AAAA

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 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 con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), 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.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Doribax y para qué se utiliza
2. Antes de usar Doribax
3. Cómo usar Doribax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doribax
6. Información adicional

1. QUÉ ES DORIBAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Doribax es un antibiótico que actúa destruyendo diferentes tipos de bacterias (gérmenes) que producen infecciones en diversas partes del organismo.

Doribax se utiliza para 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. ANTES DE USAR DORIBAX

No use Doribax

- Si es alérgico (hipersensible) 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 Doribax si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de recibir Doribax.

Tenga especial cuidado con Doribax

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.**

Se han notificado con rara frecuencia convulsiones durante el tratamiento con otros antibióticos estrechamente relacionados.

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.

Informe a su médico si está tomando medicamentos llamados ácido valproico o valproato sódico (ver *Uso de otros medicamentos* a continuación).

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

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 otros medicamentos

Informe siempre a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los 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) o 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

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”).

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 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.

Si usa más Doribax del que debiera

Si le preocupa haber recibido demasiado Doribax, hable inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar Doribax

Si le preocupa no haber recibido una dosis de Doribax, hable inmediatamente con su médico o farmacéutico. 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 o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes

- Dolor de cabeza

Frecuentes

- Erupción, picor o urticaria
- Diarrea. Si presenta diarrea sanguinolenta antes, durante o después de su tratamiento con Doribax, informe inmediatamente a su médico.
- 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.

Poco frecuentes

- Inflamación del intestino y diarrea (colitis por *Clostridium difficile*)
- 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 infección
- 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. **Si presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente porque puede necesitar tratamiento médico urgente.**

También se han observado los siguientes efectos secundarios en un número reducido de pacientes

- 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 considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DORIBAX

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. Las dos primeras cifras indican el mes. Las otras cuatro, 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. 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	Responsables de la fabricación
Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	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
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV/SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +3214 64 94 11

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

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Тел.: +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

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 (0)1494 567567

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson&Johnson România SRL
Tel: +4 021 2071800

Slovenija

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

Slovenská republika

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 233 552 600

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 (0)1494 567567

Este prospecto ha sido aprobado en MM/AAAA

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 con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), 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.