



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DORIPENEM

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos betalactámicos

Código ATC: J01DH.04

3.1. Farmacodinamia

El doripenem es un antibiótico derivado sintético del carbapenem con actividad bactericida. Al igual que otros betalactámicos actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilinas) implicadas en el proceso. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

Presenta características estructurales propias que le confieren una elevada resistencia a la acción hidrolítica de la mayoría de betalactamasas bacterianas, incluidas las penicilinasas y cefalosporinasas, con la excepción de las betalactamasas que hidrolizan a los derivados del carbapenem.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram positivas (+) y Gram negativas (-) como:

Gram positivas (+): *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius* y *Peptostreptococcus micros*.

Gram negativas (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis* y *Bacteroides vulgatus*.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración IV el doripenem se une a proteínas plasmáticas en un 8.1% y exhibe un volumen de distribución promedio de 16.8 L. Se desconoce si se distribuye a la leche materna o si atraviesa la barrera placentaria.





Es parcialmente hidrolizado por la enzima dehidropeptidasa-I (DHP-I) renal y convertido en un producto microbiológicamente inactivo (doripenem-M1) junto al cual se excreta como doripenem inalterado (71%) mayoritariamente en la orina (mediante filtración glomerular y secreción tubular activa) y en escasa proporción (<1%) por las heces. Los estudios *in vitro* indican que no sufre metabolismo hepático vía citocromo P-450. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 1 hora.

En pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa se ha evidenciado que posterior a la administración de una dosis simple de 500 mg de doripenem la exposición sistémica del fármaco se incrementa hasta 1.6, 2.8 y 5.1 veces, respectivamente, en comparación a lo observado en sujetos con función renal normal.

No se ha estudiado la cinética en pacientes con disfunción hepática.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del doripenem.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratón y ensayos *in vitro* de mutación bacteriana inversa y de aberración cromosómica en fibroblastos pulmonares de hámster chino) mostraron resultados negativos.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejas expuestas durante la gestación a dosis IV equivalentes a 2.8 y 0.8 veces, respectivamente, la dosis terapéutica recomendada en humanos (DTRH) no mostraron evidencias de teratogenicidad ni alteraciones del desarrollo fetal. Tampoco se observaron trastornos de la fertilidad en ratas hembras y machos con dosis equivalentes a 1.5 veces la DTRH.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis, causadas por gérmenes sensibles al doripenem.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 500 mg por vía IV cada 8 horas.





La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica. Por lo general, se recomiendan cursos de 5 a 14 días.

5.2. Dosis máxima diaria

La dosis usual recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta sea menor de 51 mL/min. Para valores de depuración de 30-50 mL/min administrar 250 mg cada 8 horas y para valores de 10-30 mL/min administrar 250 mg cada 12 horas.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0.85) \times \text{depuración en hombres}$$

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 51 mL/min.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Reconstituir el contenido del vial de 500 g de doripenem con 10 mL de agua estéril para inyección; diluir con 100 mL de cloruro de sodio al 0.9% u otro vehículo compatible (concentración final: 4.5 mg/mL) y administrar mediante infusión IV en un período no menor de 60 minutos.

Tras reconstituir y diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia.

Frecuencia no conocida: Leucopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea, candidiasis oral.

Poco frecuentes: Colitis asociada a *Clostridium difficile*.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Flebitis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Micosis vulvar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema, prurito.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.





Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Anafilaxia.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El doripenem podría reducir los niveles séricos de ácido valpróico y comprometer su eficacia terapéutica, incrementando con ello el riesgo de convulsiones.

El probenecid inhibe competitivamente la secreción tubular renal del doripenem, dando lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas y al enlentecimiento de su excreción renal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

- Con el uso de betalactámicos en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Debido a ello, y ante la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con doripenem se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la penicilina y sus derivados o a otros antibióticos betalactámicos; y en caso positivo, evitar su empleo.
- El uso prolongado de doripenem puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.
- Dado que se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de betalactámicos, se debe considerar dicha posibilidad ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento con doripenem o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe suspender el tratamiento (si se está recibiendo) y establecer las medidas clínicas apropiadas.
- Con el uso de derivados del carbapenem se han reportado convulsiones, en especial en pacientes con trastornos pre-existentes del sistema nervioso central (como accidente cerebrovascular, lesión cerebral o antecedentes convulsivos), función renal comprometida o que reciben dosis superiores a la





recomendada. Por ello, se recomienda precaución extrema al emplear doripenem en tales circunstancias y, en particular, en pacientes epilépticos o con factores que predisponen a convulsiones.

- La eficacia y seguridad del doripenem en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con el doripenem, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el doripenem se excreta en la leche materna, su uso durante la lactancia dependerá de la valoración del balance riesgo/beneficio. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a los derivados del carbapenem o a otros antibióticos betalactámicos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La información disponible en relación con sobredosificación con doripenem es escasa. En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con la dosis terapéutica usual, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. El doripenem puede ser removido por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUEY ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

