

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DORIPENEM 500 mg
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para infusión IV.
Fortaleza:	500,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S. A., República de Panamá.
Fabricante, país:	BDR Pharmaceuticals International Pvt. Ltd., India.
Número de Registro Sanitario:	M-14-134-J01
Fecha de Inscripción:	13 de agosto de 2014
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Doripenem	500,0 mg
(eq. a 521,42 mg de Doripenem monohidratado)	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Doripenem para Inyección se indica para el tratamiento de la infección causada por los microorganismos susceptibles en las siguientes condiciones:

Neumonía nosocomial (incluyendo neumonía asociada al ventilador)

Infección intra-abdominal complicada e infección complicada del tracto urinario incluyendo la pielonefritis complicado y no complicado y casos de bacteriemia recurrente.

Contraindicaciones:

El Doripenem para Inyección está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al doripenem o a otros fármacos de la misma categoría o en pacientes en los que se ha demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Precauciones:

Generales:

Interacción con el Valproato de sodio:

Los Carbapenems pueden reducir las concentraciones de ácido valproico en el suero a niveles sub-terapéuticos, dando como resultado la pérdida del control de las convulsiones. Las concentraciones séricas del ácido valproico deben ser monitoreadas frecuentemente después de iniciada la terapia con carbapenems. Se debe considerar la terapia alternativa antibacteriana o anticonvulsivante si no se puede mantener el ácido valproico en el suero u ocurren convulsiones (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco:

La prescripción de doripenem en ausencia de una infección bacteriana probada o que se sospeche fuertemente es poco probable que proporcione beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias fármaco resistentes.

Neumonitis con el uso por inhalación:

Cuando el doripenem ha sido utilizado por la vía de la inhalación, de forma investigativa, ha ocurrido neumonitis. El Doripenem para Inyección no se debe administrar por esta vía.

Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos el 28% eran 65 y más, mientras que el 12% fueron de 75 y más. Los índices de curación de las infecciones intra-abdominales y las infecciones complicadas del tracto urinario fueron ligeramente más bajos en pacientes ≥ 65 años de edad y además en el subgrupo de pacientes ≥ 75 años de edad versus < 65 . Estos resultados fueron similares entre los grupos con tratamiento con el Doripenem y los grupos de comparación.

No se observaron diferencias totales en la seguridad entre los sujetos más viejos y los más jóvenes, pero no se debe descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos más viejos.

Los sujetos ancianos tienen mayor exposición al doripenem relacionado con los sujetos no ancianos; sin embargo, este aumento en la exposición fue principalmente atribuido a los cambios de la función renal relacionados con la edad.

Es conocido que este fármaco es excretado substancialmente por el riñón. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener disminución en la función renal o en la azoemia pre-renal, se debe tener cuidado con la selección de la dosis y puede ser útil monitorizar la función renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado hipersensibilidad grave y ocasionalmente fatal (anafiláctica) y reacciones graves de la piel en pacientes que reciben antibióticos betaláctámicos. Las reacciones son más probables que ocurran en individuos con una historia de sensibilidad a múltiples. Antes de que se instituya la terapia con el doripenem, se debe realizar una búsqueda cuidadosa para determinar si el paciente ha tenido una reacción de hipersensibilidad anterior a otros carbapenems, cefalosporinas, penicilinas u otros alérgenos.

Se debe ejercer mucho cuidado si este producto se va a administrar a pacientes alérgicos a la penicilina u otros betalactámicos debido a que la hiperreactividad cruzada entre los antibióticos betalactámicos está claramente documentada.

Si ocurre una reacción alérgica al doripenem, discontinuar el fármaco. Reacciones agudas de hipersensibilidad graves (anafilácticas) requieren tratamiento de emergencia con epinefrina y otras medidas de emergencia, incluyendo oxígeno fluidos IV, antihistamínicos IV, corticoesteroides, amins presoras y manejo de la vía aérea, según se indica clínicamente.

Diarrea asociada al Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada al Clostridium difficile (CDAD) tiene casi todos los agentes antibacterianos y puede alcanzar un rango de severidad desde una diarrea leve a una colitis fatal.

El tratamiento con los agentes antibacterianos alteran la flora normal del colon y permiten el sobre crecimiento del C. difficile. El C. difficile produce toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina producida por las cepas del C. difficile causan incremento en la morbilidad y la mortalidad, debido a que estas infecciones son refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colostomía. EL CDAD se debe tener en consideración en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria

realizar una historia médica cuidadosa debido a que se han reportado casos de CDAD después de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

Si sospecha o confirma la CDAD, debe ser suspendido el antibiótico que se está administrando si no está dirigido directamente contra el *C. difficile*. Se debe realizar manejo apropiado de fluidos y electrolitos, suplemento proteínico, tratamiento antibiótico contra el *C. difficile* y según lo indique la clínica evaluación quirúrgica.

Insuficiencia renal

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderado o severa, en estos pacientes, la función renal debe ser monitorizada (ver DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN Y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS).

Embarazo y lactancia:

El Doripenem no fue teratogénico y no produjo efectos sobre la osificación, retardos del desarrollo o del peso fetal después de la administración intravenosa durante la organogénesis a dosis tan altas como 1 g/kg/día en conejos (basados en el ABC, por lo menos 2.4 y 0.8 veces la exposición de la dosis en humanos a 500 mg c/8 horas). No existen estudios adecuados y bien controlados en las mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son predictivos de la respuesta humana, este fármaco solo se utilizar durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia materna: No se conoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados por la leche humana, se debe ejercer mucho cuidado cuando el doripenem es administrado a las mujeres que lactan.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Efectos indeseables

Durante las investigaciones clínicas, los pacientes adultos fueron tratados con doripenem (500 mg administrados por 1 hora c/8 horas) en las tres fases III comparativas, los estudios clínicos fueron realizados por el innovador; en algunos pacientes, la terapia parenteral fue seguida por un cambio para un antimicrobiano oral. La edad media de los pacientes tratados con doripenem fue de 54 años (rango 18-90) en el estudio comparativo del tratamiento de la infección urinaria complicada (cUTI) y de 46 años (rango 18-94) en el grupo del estudio comparativo de la infección intra-abdominal (cIAI). Existió un predominio femenino (62%) en el estudio comparativo del tratamiento de la infección urinaria complicada (cUTI) y un predominio masculino (63%) en el grupo de estudio del cIAI. Los pacientes tratados con doripenem fueron predominantemente Caucásicos (77%) en los tres grupos de estudio de la fase III.

Las reacciones adversas más comunes observadas ($\geq 5\%$) en el ensayo clínico del doripenem fueron cefalea, náusea, diarrea, rash y flebitis. Durante el ensayo clínico, las reacciones adversa al fármaco que llevaron a discontinuar el tratamiento fueron náuseas (0.2%), infección micótica de la vulva (0.1%) y rash (0.1%)

Las reacciones adversas debido al doripenem 500 mg c/8h que ocurrieron a una tasa $\geq 1\%$ en cualquiera de las indicaciones son mencionadas en la tabla de abajo. Las reacciones de hipersensibilidad se relacionaron con el estudio intravenoso del fármaco y colitis por *C. difficile* ocurrieron con una tasa menor del 1% en la fase III del ensayo clínico controlado.

Tabla: Reacciones Adversas* con Índice de Incidencia (%) de $\geq 1\%$ y Eventos Adversos[†] Teniendo Diferencias Clínicamente Importantes en la Frecuencia por la Indicación en los Tres Ensayos Clínicos Comparativos Controlados Fase III Realizados por el Innovador

Tipo de Sistema orgánico	Infecciones Complicadas del Tracto Urinario (Un Ensayo)		Infecciones Intrabdominales Complicadas	
	Doripenem 500 mg administrado cada 8 horas (n= 376)	Levofloxacin 250 mg administrado IV cada 24 horas (n= 372)	Doripenem 500 mg administrado cada 8 horas (n= 477)	Meropenem 1g administrado cada 8 horas (n= 469)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	15	4	5
Trastornos vasculares				
Flebitis	4	4	8	6
Trastornos Gastrointestinales				
Nausea	4	6	12	9
Diarrea	6	10	11	11
Trastornos hemáticos y del sistema linfático				
Anemia ^{††}	2	1	10	5
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal/Fallo renal ^{††}	<1	0	1	<1
Trastornos subcutáneos y de la piel				
Prurito	<1	1	3	2
Rash*	1	1	5	2
Investigaciones				
Elevación de las enzimas hepáticas**	2	3	1	3
Infecciones e Infestaciones				
Candidiasis oral	1	0	1	2
Infección vulvomicótica	2	1	1	<1

*Una reacción adversa a un fármaco se define como un efecto indeseable razonablemente asociado con el uso del Doripenem que puede ocurrir como parte de su acción farmacológica o su ocurrencia puede ser impredecible.

Experiencia Post-comercialización: Los siguientes efectos adversos que han aparecido con el tratamiento (se conocen que pueden ocurrir con los β -lactámicos incluyendo los carbapenems) se han reportado voluntariamente durante el uso post aprobación del doripenem. Son incluidos debido a su gravedad, aunque no es posible estimar su frecuencia y no se ha establecido su causalidad:

Anafilaxis

Síndrome de Stevens Johnson

Necrosis tóxica epidérmica

Neumonía intersticial

Convulsiones

Posología y método de administración:

Método de Reconstitución

El Doripenem no contiene perseverantes bacteriostáticos. Se deben seguir técnicas asepsia en la preparación de la solución de infusión.

Preparación de Doripenem 500 mg

Reconstituir cada bulbo en 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0.9% (salina normal) y agitar suavemente para formar una suspensión. PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN CONSTITUIDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA. Retirar la suspensión utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 21 y agregarla a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de salina normal o dextrosa al 5%; agitar suavemente hasta que aclare. Quitar 55 mL de esta solución de la bolsa y desechar.

Preparación de Doripenem 250 mg

Reconstituir cada bulbo de 250 mg de Doripenem con 10 mL de cloruro de sodio para inyección al 0.9% (salina normal) y agitar sacudir hasta que aclare. Y utilizar como se indica arriba.

Los productos de fármacos parenterales se deben examinar visualmente en busca de partículas materiales y descoloración antes de uso siempre que la solución y el envase lo permitan. Las infusiones de Doripenem tienen un rango desde soluciones claras e incoloras hasta soluciones que son claras y ligeramente amarillas. Las variaciones en el color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Posología.

Para reducir el desarrollo de bacterias fármaco-resistentes y mantener la eficacia del doripenem y de otros fármacos anti-bacterianos, el Doripenem se debe utilizar para tratar solamente las infecciones que se demuestra o se sospecha fuertemente que pueden ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando los cultivos y la información susceptible están disponibles, se deben considerar la selección y la modificación de la terapia antibacteriana. En la ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de la susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

Pacientes adultos (edad ≥ 18 años)

La dosis recomendada y la administración del Doripenem para Inyección por infección están descritas abajo:

Dosis del Doripenem				
Indicación	Dosis	recuencia	tiempo de infusión (horas)	duración
Noosocomial	500 mg	q8 horas		7-14 días
Infección intra-abdominal complicada	500 mg	cada 8 horas		7-14 días*
ITU complicada, incluyendo pielonefritis	500 mg	cada 8 horas		7-10 días*

* La duración incluye un posible cambio a una terapia oral apropiada, después de por lo menos 3 días de terapia parenteral, una vez que se ha demostrado una mejoría clínica. La duración se puede extender hasta 14 días para los pacientes con bacteriemia recurrente.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Dosis de Doripenem en Pacientes con Insuficiencia renal	
estimado Aclaramiento Creatinina (mL/min)	régimen de dosis recomendado de Doripenem
50	no es necesario ajuste de dosis
30 a ≤ 50	50 mg intravenosa (por 1 hora) cada 8 horas
10 a < 30	50 mg intravenosa (por 1 hora) cada 12 horas

La fórmula siguiente se puede utilizar para estimar el Aclaramiento de Creatinina (Acl.Cr). La creatinina del suero utilizada en la fórmula debe representar un estado estable de la función renal.

Varones (mL/min) :
$$\frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina del suero (mg/100 mL)}}$$

Hembras (mL/min) : 0.85 x encima del valor

El Doripenem es hemodializable; sin embargo, hay información escasa para hacer recomendaciones del de dosis en pacientes en hemodiálisis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ácido valproico: Se ha reportado una reducción clínicamente significativa en las concentraciones séricas de ácido valproico en pacientes que reciben antibióticos carbapenems y puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones. Aunque el mecanismo de esta interacción no se entiende completamente, los datos de los estudios in vitro en animales sugieren que los antibióticos carbapenems pueden inhibir la hidrólisis de la glucurónido del ácido valproico. Las concentraciones séricas de ácido valproico deben ser monitorizadas con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenems. Se debe considerar una terapia alternativa antibacteriana o anticonvulsivante si no se puede mantener el ácido valproico en el suero u ocurren convulsiones (ver PRECAUCIONES generales).

Probenecid: El Probenecid interfiere con la secreción tubular activa del doripenem, dando como resultado un incremento de las concentraciones en el plasma del doripenem. No se recomienda la co-administración del probenecid con el Doripenem para Inyección.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo y lactancia:

El Doripenem no fue teratogénico y no produjo efectos sobre la osificación, retardos del desarrollo o del peso fetal después de la administración intravenosa durante la organogénesis a dosis tan altas como 1 g/kg/día en conejos (basados en el ABC, por lo menos 2.4 y 0.8 veces la exposición de la dosis en humanos a 500 mg c/8 horas). No existen estudios adecuados y bien controlados en las mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son predictivos de la respuesta humana, este fármaco solo se utilizar durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia materna: No se conoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados por la leche humana, se debe ejercer mucho cuidado cuando el doripenem es administrado a las mujeres que lactan.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En el evento de sobredosis, el doripenem debe discontinuarse y se debe administrar tratamiento general de soporte. Doripenem puede ser eliminado por hemodiálisis. En sujetos con enfermedad renal en estado terminal que se administraron 500 mg de doripenem, el total principal recuperado de doripenem y de doripenem-M1 en el dializado seguido de una sesión de 4 horas de hemodiálisis fueron de 259 mg (52% de la dosis). Sin embargo, no hay información disponible en el uso de la hemodiálisis para tratar la sobredosis (ver Farmacocinética).

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Doripenem pertenece a la clase de antimicrobianos del carbapenem. Doripenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Doripenem inactiva múltiples proteínas que se unen a la penicilina (PUP), resultando en la inhibición de la síntesis con la subsecuente muerte celular. En la *E. coli* y la *P. aeruginosa* el doripenem se une al PBP2, el cual está implicado en el mantenimiento de la forma celular, así como al PBPs3 y 4.

Espectro antibacteriano

Doripenem ha demostrado ser activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos aislados, tanto *in vitro* como en Infecciones clínicas.

Microorganismos facultativos gram-negativos

Klebsiella Pneumoniae

Acinobacter baumannii

Escherichia coli

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Microorganismos facultativos gram-positivos

Streptococcus constellatus

Streptococcus intermedius

Microorganismos anaerobios

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Peptostreptococcus micros

Por lo menos el 90 por ciento de los microorganismos siguientes muestran una concentración inhibitoria mínima *in vitro* (CIM) menor o igual al punto de ruptura del doripenem. En ensayos clínicos adecuados y bien controlados, no se ha establecido la seguridad y la eficacia del doripenem en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos.

Microorganismos facultativos gram-positivos

Staphylococcus aureus (solamente aislados los meticilina-susceptibles)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pyogenes

Microorganismos facultativos gram-negativos

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Enterobacter aerogenes

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Serratia marcescens

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacterianos que afectan al doripenem incluyen la inactivación del fármaco por enzimas que hidrolizan el carbapenem, por mutación o adquiridas de la PUP, disminución de la permeabilidad externa de la membrana y flujo activo. El Doripenem es estable para la hidrólisis por la mayoría de las β -lactamasas incluyendo las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, con excepción de las β -lactamasas que hidrolizan los carbapenems. Aunque puede ocurrir una resistencia cruzada, algunas cepas aisladas resistentes a otros carbapenems pueden ser susceptibles al doripenem.

Farmacodinámica:

Similar a otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el tiempo que la concentración del plasma sin unir del doripenem excede la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los organismo infectantes se ha demostrado tienen una mejor correlación con la eficacia en los modelos de animales de infección. Sin embargo la relación farmacodinámica y farmacocinética para el doripenem no ha sido evaluada en pacientes.

No se detectó ningún efecto significativo, sobre el intervalo de QTc a concentraciones máxima en el plasma o en ningún otro momento en sujetos sanos que recibieron 500 mg IV de doripenem cada 8 horas x 4 dosis, doripenem 1g IV cada 8 horas x 4 dosis, placebo y una sola dosis oral de control positivo en un estudio cruzado, aleatorio, positivo y placebo-controlado.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los valores de la Principal (DE), $C_{\text{máx}}$ en plasma y el ABC del doripenem fueron 23.0 (6.6) $\mu\text{g/mL}$ y 36.3 (8.8) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, respectivamente, después de una sola infusión intravenosa de 1 hora de una dosis de 500 mg de doripenem a sujetos sanos.

La farmacocinética del doripenem ($C_{\text{máx}}$ y ABC) es lineal sobre un rango de dosis de 500 mg a 1g cuando se administra por infusión intravenosa de 1 hora.

No hay acumulación del doripenem después de múltiples infusiones intravenosas tanto de 500 mg o de 1g administrados cada 8 horas por 7 a 10 días en sujetos con función renal normal. El promedio de unión del doripenem a las proteínas del plasma son de aproximadamente 8.1% y es independiente a la concentración en el plasma del fármaco. El volumen medio (rango) de distribución a un estado estable en sujetos sanos es de 16.8L (8.09-55.5L), similar al volumen del fluido extracelular (18.2 L).

El Doripenem penetra en varios fluidos corporales y tejidos, incluyendo los del sitio de la infección para la indicación aprobada, las concentraciones de doripenem en los fluidos peritoneales y retroperitoneales, cualquiera de los dos, igualan o exceden a las que se

requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias susceptibles; sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida. Las concentraciones alcanzadas en los tejidos y fluidos seleccionados después de la administración de doripenem se muestran en la tabla de abajo:

Tabla: Concentraciones del Doripenem en Fluidos y Tejidos Seleccionados

Tejido o Fluido	Dosis (mg)	Duración de la infusión (h)	Número de muestras o sujetos ^c	Período de muestreo ^b	Índice de concentración (mcg/mL o mcg/g)	Concentración (%) en el plasma del Tejido o Fluido Principal (Índice)
Fluido retroperitoneal	250	0.5	9	30-90 min. ^d	3.15-52.4	Índice: 4.1 (0.5-9.7) a 0.25 h hasta 990 (173-2609) a 6.5 h
	500	0.5	4	90 min. ^d	9.53-13.9	Índice: 3.3 (0.0-8.1) a 0.25 h hasta 516 (311-842) a 6.5 h
Exudado peritoneal	250	0.5	5	20-150 min.	BQL-1.87 ^e	3.02 (0.00-44.4)
Bilis	250	0.5	10	20-125 min.	BQL-15.4 ^f	117 (0.00-611)
Orina	500	1	110	0-4 horas	501(BQLf-3360) ^g	--
	500	1	110	4-8 horas	49.7(BQLf-365) ^g	--

b = Tiempo desde el inicio de la infusión, c = Muestras seriadas que fueron recogidas; concentraciones máximas reportadas; d = índice de t_{máx}; e = BQL (Límite Bajo de Cuantificación) en 6 sujetos; f = BQL en 1 sujeto; g = Media (índice)

El metabolismo del doripenem a un metabolito de anillo abierto inactivo microbiológicamente (doripenem-M1) ocurre principalmente por la vía de la dehidropeptidasa-I. La (DE) principal en el plasma del doripenem-M1 a un índice del ABC del doripenem después de una sola dosis de 500 mg y 1 g en sujetos sanos es del 18% (7.2%).

En un pool de microsomas hepáticos humanos, no se puede detectar el metabolismo no in vitro del doripenem, indicando que el doripenem no es un sustrato para las enzimas hepáticas CYP450.

El Doripenem es principalmente eliminado sin cambios por el riñón. La principal vida media plasmática terminal de eliminación del doripenem en adultos sanos no ancianos es de aproximadamente 1 hora y el aclaramiento principal en el plasma (DE) es de 15.9 (5.3) L/hr. La (DE) principal del aclaramiento renal es 10.8 (3.5) L/hr. La magnitud de este valor, junto con la disminución significativa en la eliminación del doripenem con la administración concomitante con el probenecid, sugiere que el doripenem experimente tanto la filtración glomerular como la secreción tubular. En los adultos sanos que se han administrado una sola dosis 500 mg de doripenem, el 70% y el 15% de la dosis fueron recuperados en la orina como un fármaco sin cambios y como un metabolito de anillo-abierto, respectivamente, dentro de las 48 horas. Después de la administración a adultos sanos de una sola dosis de

500 mg de doripenem radio-etiquetado, se recuperó menos del 1% del total de radioactividad en las heces después de una semana.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: Después de una sola dosis de 500 mg de doripenem para inyección, el ABC del doripenem en sujetos con insuficiencia renal leve y Aclaramiento de Creatinina (Acl.Cr 50-79, mL/min), moderada (Acl.CL 31-50 mL/min) y severa (Acl.Cl $\leq$ 30 mL/min) fueron de 1.8-, 2.8- y 5.1- veces que los sujetos sanos de igual edad con función renal normal (Acl.Cl 280 mL/min), respectivamente. Es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Se administró una sola dosis 500 mg de doripenem a sujetos con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) tanto una hora antes o una hora después de la hemodiálisis (HD). El ABC del doripenem después de la infusión post-HD fue de 7.8- veces más que en los sujetos sanos con función renal normal. La recuperación total del doripenem y del doripenem-M1 en el dializado después de una sesión de 4 horas HD fue de 231 mg y 28 mg, respectivamente, o un total de 259 mg (52% de la dosis). No existe suficiente información para realizar recomendaciones del ajuste de la dosis en pacientes en hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha establecido la farmacocinética del doripenem en pacientes con insuficiencia hepática no tiene, como el doripenem al parecer no pasa por el metabolismo hepático, no se espera que la farmacocinética del doripenem este afectada por la insuficiencia hepática.

Pacientes de Geriátricos: El impacto de la edad en la farmacocinética del doripenem fue evaluado en sujetos sanos masculinos y femeninos de $\geq$ 66 años de edad. El ABC del doripenem fue de un 49% mayor en adultos ancianos en relación con los no ancianos. Esta diferencia en la exposición fue principalmente atribuida a los cambios relacionados con la edad del aclaramiento de creatinina. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal normal (para su edad).

Género: El efecto del género en la farmacocinética del doripenem fue evaluado en sujetos sanos masculinos y femeninos. La $C_{\text{máx}}$ y el ABC del Doripenem fueron similares entre hombres y mujeres. No se recomienda ajuste de la dosis basado en el género.

Raza: El efecto de la raza en la farmacocinética del doripenem fue examinado utilizando un análisis de la farmacocinética de la población de los datos de los estudios a partir de la fase 1 y 2. Comparado a los Caucásicos, el aclaramiento de creatinina principal del doripenem fue de un 14% mayor para los sujetos Hispanos/Latino, mientras que no hay diferencias en el aclaramiento con los Afroamericanos. En los estudios Japoneses el aclaramiento del Doripenem es similar a lo que se ha observado en poblaciones Occidentales. No se recomienda ajuste de la dosis basado en la raza.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de agosto de 2014.