



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0270

BUENOS AIRES, 16 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023357-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0 2 7 0

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0270

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GIBECIREN y nombre/s genérico/s DORIPENEM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

✓ ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0270

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

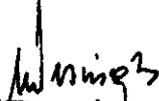
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-023357-10-1

DISPOSICIÓN Nº:

0270


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0270**

Nombre comercial: GIBECIREN

Nombre/s genérico/s: DORIPENEM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE Nº 1641/47, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: GIBECIREN.

Clasificación ATC: J01DH04.

Indicación/es autorizada/s: INFECCIONES INTRA ABDOMINALES
COMPLICADAS: DORIPENEM ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA
EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS
CAUSADAS POR E. COLI, K. PNEUMONIAE, P. AERUGINOSA, B. FRAGILIS,

S.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0270

B. CACCAE, B. UNIFORMIS, B. THETA IOTA MICRON, B. VULGATUS
STREPTOCOCCUS, CONSTELLATUS, S. INTERMEDIUS Y
PEPTOSTREPTOCOCCUS MICROS. INFECCIONES COMPLICADAS DEL
TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS: DORIPENEM ESTA
INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS
CAUSADAS POR E. COLI Y CASOS CON BACTERIEMIA CONCURRENTES, K.
PNEUMONIAE, P. MIRABILIS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA Y ACINOBACTER
BAUMANNII. NEUMONÍA NOSOCOMIAL (INCLUIDA LA NEUMONÍA ASOCIADA
A VENTILACIÓN MECANICA). PARA REDUCIR EL DESARROLLO DE LAS
BACTERIAS RESISTENTES A LA DROGA Y MANTENER LA EFICACIA DE
DORIPENEM Y OTRAS DROGAS ANTIBACTERIANAS, DORIPENEM DEBE
UTILIZARSE SOLO PARA PREVENIR LAS INFECCIONES QUE DEMUESTREN
SER FIRMEMENTE SOSPECHOSAS DE HABER SIDO CAUSADAS POR
BACTERIAS.

Concentración/es: 500 mg DE DORIPENEM (COMO MONOHIDRATO).

5,

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 500 mg DE DORIPENEM (COMO MONOHIDRATO).

Excipientes: -----.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE
GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CON 10 FRASCO – AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10 FRASCO – AMPOLLAS.

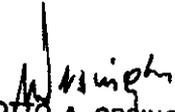
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0270


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



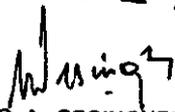
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0270


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

GIBECIREN
DORIPENEM 500 mg
Polvo para solución para perfusión



Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Para perfusión intravenosa

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Doripenem monohidrato (base anhidra) 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico

Código ATC: J01DH04

INDICACIONES

Infecciones intra-abdominales complicadas: Doripenem está indicado como agente único para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius* y *Peptostreptococcus micros*.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis: Doripenem está indicado como agente único para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis causadas por *Escherichia coli* y casos con bacteriemia concurrente, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica)

Para reducir el desarrollo de las bacterias resistentes a la droga y mantener la eficacia de doripenem y otras drogas antibacterianas, doripenem debe utilizarse solo para prevenir las infecciones que demuestran ser firmemente sospechosas de haber sido causadas por bacterias.

DESCRIPCIÓN

El Doripenem (doripenem monohidrato) es un antibiótico carbapenem sintético de amplio espectro estructuralmente relacionado con los antibióticos betalactámicos.

Doripenem ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana e 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Febrero '11

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagnò
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Doripenem es un carbapenem de amplio espectro con actividad antibacteriana potente *in vitro* contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas.

El doripenem es estable a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, a excepción de las relativamente raras betalactamasas que hidrolizan los carbapenems. Se produjo selección *in vitro* de cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, a una concentración de cuatro veces la CIM (Concentración inhibitoria mínima), con una frecuencia de $<2 \times 10^{-9}$ en siete de ocho cepas expuestas al doripenem, lo que resultó menos frecuente que lo ocurrido con ertapenem, imipenem, meropenem, carbenicilina, ceftazidima, ciprofloxacina y tobramicina. Aunque puede producirse resistencia cruzada, algunas cepas resistentes a otros carbapenems pueden ser sensibles al doripenem.

Pruebas de sinergia *in vitro* con doripenem demuestran que el doripenem tiene poco potencial para antagonizar a otros antibióticos o ser antagonizado por ellos. Se ha observado aditividad o sinergia débil con amikacina y levofloxacina para *Pseudomonas aeruginosa* y para grampositivos con daptomicina, linezolid, levofloxacina y vancomicina.

Similar a otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el tiempo para que la concentración plasmática no unida al doripenem exceda la CIM del organismo infectante se ha mostrado que se correlaciona de mejor manera con la eficacia en modelos de infección en animales. Sin embargo, no se ha evaluado en pacientes la relación farmacocinética/farmacodinamia para doripenem.

Farmacocinética

Concentraciones Plasmáticas: La farmacocinética de doripenem (C_{max} y ABC) es lineal sobre un rango de dosis de 500 mg a 1 g cuando se administra por perfusión intravenosa durante 1 hora. No hay acumulación de doripenem tras múltiples perfusiones intravenosas ya sea de 500 mg o 1 g administrados cada 8 horas durante 7 a 10 días en pacientes con función renal normal.

Distribución: El promedio de fijación de doripenem a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de 8,1% y es independiente de las concentraciones plasmáticas del fármaco. El volumen de distribución promedio (rango) en estado estable en sujetos sanos es de 16,8 L (8,09-55,5 L), similar al volumen de fluido extracelular (12,8 L).

Doripenem posee buena penetración en diferentes líquidos y tejidos corporales, incluyendo aquellos en el sitio de la infección para las indicaciones aprobadas. Las concentraciones de doripenem en el fluido peritoneal y retroperitoneal coinciden o exceden aquellos requeridos para inhibir las bacterias más susceptibles; sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo no ha sido revelada. Las concentraciones alcanzadas en tejidos y fluidos seleccionados tras la administración de doripenem se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Concentraciones de doripenem en tejidos y fluidos seleccionados

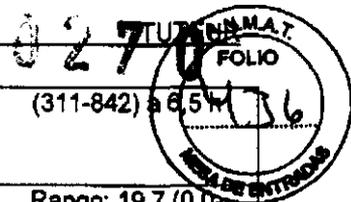
Tejido o Fluido	Dosis (mg)	Duración de la perfusión (h)	Nro. de Muestras o Sujetos ^a	Período de Muestreo ^b	Rango de Concentración (µg/ml) o (µg/g)	Relación (%) media (rango) de Tejido o fluido a concentración plasmática
Fluido retroperitoneal	250	0,5	9 ^c	30-90 min ^d	3,15-52,4	Rango: 4,1 (0,5-9,7) a 0,25 h a 990 (173-2609) a 2,5 h
	500	0,5	4 ^c	90 min ^d	9,53-13,9	Rango: 3,3 (0,0-8,1) a 0,25 h a 516

Febrero '11

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2



						(311-842) a 6,5 h
Exudado peritoneal	250	0,5	5 ^c	30-150 min ^d	2,36-5,17	Rango: 19,7 (0,0-47,3) a 0,5 h a 160 (311-842) a 6,5 h
Vesícula biliar	250	0,5	10	20-215 min	BQL-1,87 ^e	8,02 (0,00-44,4)
Bilis	250	0,5	10	20-215 min	BQL-15,4 ^f	117 (0,00-611)
Orina	500	1	110	0-4 hs.	601 (BQL ^g -3380) ^g	---
	500	1	110	4-8 hs.	49,7 (BQL ^g -635) ^g	---

^a A menos que se indique de otra manera, sólo se recolectó una muestra por paciente; ^b tiempo desde el inicio de la perfusión; ^c muestras recolectadas en serie; concentración máxima informada; ^d rango de t_{max}; BQL (debajo del límite cuantificable) en 6 sujetos; ^e BQL en 1 sujeto; ^g Promedio (rango).

Metabolismo: El metabolismo de doripenem a un metabolito microbiológicamente inactivo de anillo abierto (doripenem-M1) se produce principalmente por vía de la deshidropeptidasa-I. La relación media (SD) de doripenem-M1 en plasma al ABC de doripenem tras una dosis única de 500 mg y 1 g en sujetos sanos es de 18% (7,2%). En microsomas hepáticos humanos combinados, no se pudo detectar el metabolismo *in vitro* de doripenem, lo que indica que el doripenem no es un sustrato para las enzimas hepáticas CYP450.

Eliminación: Doripenem se elimina primariamente sin cambios por vía renal. La vida media de eliminación plasmática terminal de doripenem en adultos jóvenes sanos es aproximadamente de 1 hora y la depuración plasmática media (SD) es de 15,9 (5,3) L/hora. La depuración renal promedio es de 10,3 (3,5) L/hora. La magnitud de este valor, junto con la disminución significativa de la eliminación de doripenem observada con la administración concomitante de probenecid, sugiere que doripenem tiene un proceso tanto de filtración glomerular como de secreción tubular activa. En adultos sanos a quienes se les administró una dosis única de 500 mg de doripenem, una media de 70% y 15% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco inalterado y como metabolito de anillo abierto, respectivamente, dentro de las 48 horas. Tras la administración de una sola dosis de 500 mg de doripenem radiomarcado en adultos sanos, menos del 1% del total de la radioactividad se recuperó en las heces después de una semana.

De forma similar a otros agentes antimicrobianos betalactámicos, se observó que el tiempo en que la concentración plasmática de doripenem excede la CIM (%T>CIM) del organismo infectante tiene la mejor correlación con la eficacia en los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos preclínicos.

Extender el tiempo de perfusión de doripenem a 4 horas maximiza el %T>CIM para una dosis dada y es la base para la opción de administrar perfusiones de 4 horas en pacientes con neumonía nosocomial incluyendo la neumonía asociada con ventilación mecánica.

Pacientes con insuficiencia renal

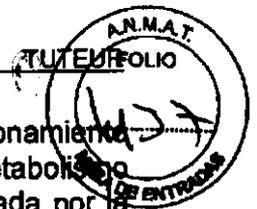
Tras la administración de una dosis única de 500 mg de doripenem, el ABC de doripenem en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50-79 ml/min), moderada (ClCr 31-50 ml/min) y severa (ClCr ≤ 30 ml/min), se incrementó en 1,6 veces, 2,8 y 5,1 veces, respectivamente, en comparación a sujetos sanos según su edad, con función renal normal (ClCr ≥ 80 ml/min). El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con deterioro renal moderado y severo (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes con insuficiencia hepática

Febrero '11

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



La farmacocinética de doripenem en pacientes con disminución del funcionamiento hepático no se ha establecido. Dado que al parecer doripenem no tiene un metabolismo hepático, es de esperar que la farmacocinética de doripenem no se vea afectada por la disminución del funcionamiento hepático.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes de la tercera edad con funcionamiento renal normal.

Interacciones medicamentosas

Probenecid interfiere con la secreción tubular activa de doripenem, produciendo un aumento en las concentraciones plasmáticas. Probenecid incrementa el ABC de doripenem en un 75% y la vida media de eliminación plasmática en un 53%. (Ver **PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas**)

Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano y hepatocitos indican que doripenem no causa inhibición de las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A11). En consecuencia no se espera que doripenem inhiba la depuración de fármacos que se metabolizan por estas vías metabólicas en una manera clínicamente relevante.

Tampoco se espera que doripenem tenga propiedades de inducción enzimática CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 o UGT1A1 en base a estudios *in vitro* de cultivo de hepatocitos humanos.

Doripenem no circula o circula levemente en el metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). En base a estudios *in vitro* no se espera que doripenem inhiba o induzca las actividades del CYP450. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con el CYP450.

Los agentes antibacterianos carbapenem pueden reducir las concentraciones del ácido valproico sérico. Se deben controlar las concentraciones séricas de ácido valproico si se administra doripenem concomitantemente con ácido valproico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de doripenem es 500 mg administrados cada 8 horas por perfusión intravenosa durante una hora, en pacientes ≥ 18 años de edad. La dosis recomendada y la administración por infección se transcriben en la Tabla 2:

Tabla 2: Posología de doripenem según infección

Infección	Posología	Frecuencia	Tiempo de perfusión (horas)	Duración
Neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg	Cada 8 hs.	1 o 4*	7-14 días**
Infecciones intraabdominales complicadas	500 mg	Cada 8 hs.	1	5-14 días**
ITU complicadas, incluida pielonefritis	500 mg	Cada 8 hs.	1	10 días**§

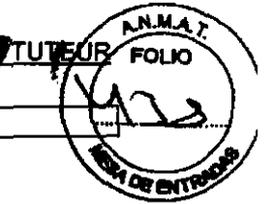
*Se recomiendan perfusiones de una hora para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial. En pacientes con riesgo de infección por patógenos menos sensibles, se recomiendan perfusiones de cuatro horas.

**La duración incluye un posible cambio a una terapia oral apropiada, después de al menos 3 días de terapia parenteral, una vez que se haya demostrado la mejoría clínica.

§La duración se puede extender hasta 14 días para pacientes con bacteriemia concurrente.

Tabla 3: Dosis de doripenem en pacientes con deterioro renal

ClCr estimado (ml/min)	Régimen de dosis recomendado de doripenem
> 50	No es necesario un ajuste de la dosis
≥ 30 a ≤ 50	250 mg por vía intravenosa (durante 1 hora) cada 8 horas



> 10 a < 30

250 mg por vía intravenosa (durante 1 hora) cada 12 horas

Preparación de las soluciones

Doripenem no contiene conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución para perfusión.

Preparación de la dosis de 500 mg: *Reconstituir el vial con 10 ml de agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal) y agitar suavemente para formar una suspensión. La concentración resultante es 50 mg/ml.

PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA.

*Retirar la suspensión utilizando una jeringa con una aguja calibre 21 y agregarla a una bolsa para perfusión que contiene 100 ml de solución salina normal o dextrosa al 5%; agitar suavemente hasta que sea límpida. La concentración final de la solución para perfusión es de 4,5 mg/ml.

Preparación de la dosis de 250 mg para pacientes con deterioro renal moderado o severo: *Reconstituir el vial con 10 ml de agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal) y agitar suavemente para formar una suspensión. La concentración resultante es 50 mg/ml.

PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA.

*Retirar la suspensión utilizando una jeringa con una aguja calibre 21 y agregarla a una bolsa para perfusión que contiene 100 ml de solución salina normal o dextrosa al 5%; agitar suavemente hasta que sea límpida. Retirar 55 ml de la solución preparada en la bolsa y descartarlos. Perfundir la solución remanente, que contiene 250 mg (4,5 mg/ml).

Doripenem no debe combinarse con, ni agregarse físicamente a, soluciones que contengan otras drogas.

CONTRAINDICACIONES

Doripenem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa conocida al doripenem u otros fármacos de la misma clase o en pacientes que han mostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

ADVERTENCIAS

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones severas y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en la piel en pacientes que recibieron antibióticos betalactámicos. Estas reacciones ocurren más frecuentemente en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Previo a la iniciación del tratamiento con doripenem, se debe realizar una investigación cuidadosa de alguna reacción previa de hipersensibilidad a otros carbapenems, cefalosporinas, penicilinas, u otros alérgenos. Si este medicamento debe administrarse a pacientes alérgicos a la penicilina u otros betalactámicos, debe tenerse precaución debido a que la hiperreactividad cruzada entre antibióticos betalactámicos se ha documentado con toda claridad.

En caso de que ocurra una reacción alérgica a doripenem, debe discontinuarse el fármaco. Las reacciones severas de hipersensibilidad aguda (anafilácticas) requieren de un tratamiento de emergencia con epinefrina y otras medidas de emergencia, incluyendo oxígeno, fluidos IV, antihistamínicos IV, corticosteroides, aminas presoras y manejo de las vías aéreas, como se indica clínicamente.

Febrero '11

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5



Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido informada con casi todos los agentes antibacterianos y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación de *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen la hipertoxina causan un aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso del antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica ya que se ha informado que la DACD ocurre durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma DACD, puede ser necesario discontinuar el uso del antibiótico en curso no dirigido a *C. difficile*. Debe instituirse un cuidadoso manejo de fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, tratamiento antibiótico de *C. difficile* y evaluación quirúrgica como se indica clínicamente. (**Ver REACCIONES ADVERSAS**)

Desarrollo de bacterias resistentes a la droga: La prescripción de doripenem en ausencia de una demostración, o una fuerte sospecha de infección bacteriana, es poco probable que beneficie al paciente y que incremente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a la droga.

Neumonitis por uso de la vía de inhalación: Cuando se utilizó doripenem con fines de investigación por vía inhalatoria se presentó neumonitis. Doripenem no debe administrarse por esta vía.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Interacciones con Valproato de sodio: Los carbapenems pueden reducir las concentraciones séricas del ácido valproico a niveles subterapéuticos, produciendo una pérdida de control de convulsiones. Las concentraciones séricas de ácido valproico se deben monitorear con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenems. Se debe considerar la terapia alternativa antibacteriana o anticonvulsivante si las concentraciones séricas de ácido valproico no se pueden mantener en el rango terapéutico o si se presentan convulsiones. (**Ver Interacciones medicamentosas-Acido Valproico**)

Ácido Valproico: Si bien el mecanismo de esta interacción no se comprende completamente, los datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los antibióticos carbapenem pueden inhibir la hidrólisis del glucurónido del ácido valproico. Se debe considerar la terapia alternativa antibacteriana o anticonvulsivante si las concentraciones séricas del ácido valproico no se pueden mantener en el rango terapéutico o si se produce una convulsión.

Probenecid: Probenecid interfiere con la secreción tubular activa del doripenem, produciendo un aumento en las concentraciones plasmáticas de doripenem. No se recomienda la coadministración de probenecid con doripenem.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo con doripenem. Doripenem no ha mostrado actividad mutagénica en las pruebas estándares que incluyen ensayos de mutación reversa bacteriana, ensayo de aberraciones cromosómicas con



fibroblastos pulmonares de hámster chino, así como el ensayo de micronúcleo en médula ósea de ratones.

La inyección intravenosa de doripenem carece de eventos adversos en la fertilidad general en ratas macho y hembra en el desarrollo postnatal y la actividad reproducción de las crías a dosis tan elevadas de 1g/1kg/día (en base al ABC, mayor de 1,5 veces la exposición en humanos a una dosis de 500 mg cada 8 horas).

Embarazo

Doripenem no fue teratogénico y no produjo efectos en la dosificación, retraso en el desarrollo o en el peso fetal tras la administración intravenosa durante la organogénesis con dosis tan altas como 1 g/kg/día en ratas y 50 mg/kg/día en conejos (en base al ABC, al menos 2,4 y 0,8 veces la exposición a los humanos administrados con dosis de 500 mg cada 8 horas, respectivamente). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco debe ser utilizado durante el embarazo únicamente si es estrictamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si doripenem se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando doripenem se administre a mujeres en periodo de lactancia.

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

En estudios realizados sobre esta población, se observó que los ancianos tuvieron una exposición mayor al doripenem en relación a sujetos no ancianos; sin embargo, este aumento de la exposición fue principalmente atribuido a cambios relacionados con la edad en la función renal.

Se conoce que la droga se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro en la función renal o azotemia pre-renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen mayores probabilidades de tener disminución en la función renal o azotemia prerrenal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil controlar la función renal.

Pacientes con deterioro renal

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal moderada o severamente deteriorada (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En dichos pacientes la función renal debe ser controlada.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes, relacionadas a la administración de doripenem:

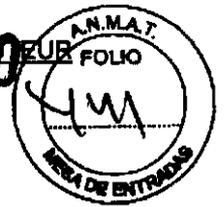
Trastornos Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, colitis por *C. difficile*.

Trastornos Dermatológicos: Prurito, rash*.

Trastornos Neurológicos: Cefalea.

Alteraciones Vasculares: Flebitis.

Alteraciones Hepatobiliares: Aumento de enzimas hepáticas.



Trastornos del Sistema Inmune: Hipersensibilidad.

Infecciones: Candidiasis oral, infección vulvomicótica.

*Incluye reacciones informadas como dermatitis alérgica o bullosa, eritema, erupciones maculares/papulares y eritema multiforme.

Reacciones adversas observadas en <1% de los pacientes, relacionadas a la administración de doripenem:

Trastornos Gastrointestinales: Colitis por *C. difficile*.

Trastornos del Sistema Inmune: Hipersensibilidad.

Los siguientes eventos adversos emergentes del tratamiento (conocidos por aparecer con betalactámicos incluyendo los carbapenems) han sido informados voluntariamente y se incluyen debido a su seriedad, aunque no es posible calcular su frecuencia y su causalidad no ha sido establecida:

- Síndrome de Stevens Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Neumonía intersticial
- Convulsiones

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, doripenem debe ser discontinuado y debe administrarse un tratamiento general de soporte.

Doripenem se puede depurar por hemodiálisis. En sujetos con enfermedad renal en etapa final, a los que se les administró doripenem 500 mg, la recuperación total media de doripenem y doripenem M1 en el dializado tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue de 259 mg (52% de la dosis). Sin embargo, no se dispone de información acerca de la utilización de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

Doripenem se presenta como frascos ampolla de vidrio transparente tipo I de uso único que contiene 500 mg de polvo de doripenem estéril. Los frascos ampolla se envasan en envases conteniendo 10 unidades.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura de hasta 30°C.

Conservación de la Solución Reconstituida: Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal), la suspensión de doripenem en el vial se puede conservar de 2°C a 25°C durante una hora antes de transferir y diluir en la bolsa para perfusión.

Posterior a la dilución de la suspensión con solución salina normal o dextrosa al 5%, las perfusiones de la solución de doripenem, almacenadas a una temperatura ambiente



controlada o bajo refrigeración, se deben completar en base a los tiempos establecidos en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4: Tiempos de almacenamiento y estabilidad de las soluciones para perfusión, preparadas en solución salina normal o dextrosa al 5%

Perfusión preparada en	Tiempo de estabilidad a temperatura ambiente (incluyendo almacenamiento a temperatura ambiente y tiempo de perfusión)	Tiempo de estabilidad a 2-8°C (refrigeración) (incluyendo almacenamiento en heladera y tiempo de perfusión)
Solución salina normal	12 horas	72 horas
Dextrosa al 5%	4 horas	24 horas

La suspensión reconstituida o la solución para perfusión de doripenem no se deben congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: Fada Pharma S.A., Tabaré 1641, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

PROYECTO DE RÓTULO

0270



GIBECIREN
DORIPENEM 500 mg
Polvo para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Para perfusión intravenosa

COMPOSICIÓN

Doripenem monohidrato (base anhidra) 500 mg

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura de hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: Fada Pharma S.A., Tabaré 1641, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023357-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0270, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GIBECIREN

Nombre/s genérico/s: DORIPENEM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE Nº 1641/47, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: GIBECIREN.

Clasificación ATC: J01DH04.

Indicación/es autorizada/s: INFECCIONES INTRA ABDOMINALES



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

COMPLICADAS: DORIPENEM ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS CAUSADAS POR E. COLI, K. PNEUMONIAE, P. AERUGINOSA, B. FRAGILIS, B. CACCAE, B. UNIFORMIS, B. THETA IOTA MICRON, B. VULGATUS STREPTOCOCCUS, CONSTELLATUS, S. INTERMEDIUS Y PEPTOSTREPTOCOCCUS MICROS. INFECCIONES COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS: DORIPENEM ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS CAUSADAS POR E. COLI Y CASOS CON BACTERIEMIA CONCURRENTES, K. PNEUMONIAE, P. MIRABILIS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA Y ACINOBACTER BAUMANNII. NEUMONÍA NOSOCOMIAL (INCLUIDA LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECANICA). PARA REDUCIR EL DESARROLLO DE LAS BACTERIAS RESISTENTES A LA DROGA Y MANTENER LA EFICACIA DE DORIPENEM Y OTRAS DROGAS ANTIBACTERIANAS, DORIPENEM DEBE UTILIZARSE SOLO PARA PREVENIR LAS INFECCIONES QUE DEMUESTREN SER FIRMEMENTE SOSPECHOSAS DE HABER SIDO CAUSADAS POR BACTERIAS.

Concentración/es: 500 mg DE DORIPENEM (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 500 mg DE DORIPENEM (COMO MONOHIDRATO).

Excipientes: -----.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CON 10 FRASCO – AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10 FRASCO – AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° 56593, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 ENE 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0270**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A. N. M. A. T.