

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Doribax 250 mg pó para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém doripenem mono-hidratado, equivalente a 250 mg de doripenem.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (pó para perfusão).

Pó cristalino branco a branco ligeiramente amarelado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Doribax é indicado no tratamento das seguintes infeções no adulto (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia nosocomial (incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores)
- Infeções intra-abdominais complicadas
- Infeções complicadas das vias urinárias (ITU complicadas).

Deverá ser prestada a devida atenção às orientações oficiais relativamente ao uso apropriado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose e administração recomendadas para cada tipo de infeção encontram-se seguidamente indicadas:

Infeções	Dose	Frequência	Tempo de perfusão
Pneumonia nosocomial (incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores)	500 mg ou 1 g*	em intervalos de 8 horas	1 ou 4 horas**
Infeções intra-abdominais complicadas	500 mg	em intervalos de 8 horas	1 hora
ITU complicadas, incluindo pielonefrite	500 mg	em intervalos de 8 horas	1 hora

\* Deve considerar-se a administração de 1g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas, em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) > 150 ml/min) e/ou em infeções por agentes patogénicos Gram-negativos não fermentadores (tal como, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, e *Acinetobacter spp.*). Este regime posológico baseia-se em dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

\*\* Baseado principalmente em considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas, um tempo de perfusão de 4 horas poderá ser mais adequado para uma infeção por agentes patogénicos menos suscetíveis (ver secção 5.1). Este regime posológico deve ser também considerado, em infeções particularmente graves.

#### *Duração do tratamento*

A duração normal do tratamento com doripenem varia entre 5-14 dias e deverá ser orientada com base na gravidade, local da infeção, agente patogénico responsável pela infeção e resposta clínica do doente. A duração normal do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores, é de 10 a 14 dias, tendo frequentemente a duração máxima em doentes infetados com agentes patogénicos gram-negativos não fermentadores (tal como, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, e *Acinetobacter spp.*) (ver secção 5.1).

Doripenem foi administrado durante um período de 14 dias em estudos clínicos e a segurança de terapêutica de maior duração não foi devidamente estabelecida. Após iniciar o tratamento com doripenem por via intravenosa, é possível proceder a uma transferência para uma terapêutica oral apropriada para completar o tratamento, logo que a melhoria clínica se encontre consolidada.

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico nos doentes idosos, excetuando os casos de compromisso renal moderado a grave (ver abaixo *Compromisso renal* e secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Nos doentes com compromisso renal ligeiro (ou seja, depuração de creatinina (CrCl) de  $>50$  a  $\leq 80$  ml/min), não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico.

Nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl  $>30$  a  $<50$  ml/min), a dose de doripenem deverá ser de 250 mg, cada 8 horas (ver secção 6.6). Nos doentes com compromisso renal grave (CrCl  $<30$  ml/min), a dose de doripenem deverá ser de 250 mg, cada 12 horas (ver secção 6.6). Em doentes em que foi prescrito 1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas, a dose deverá ser ajustada similarmente (compromisso renal moderado: 500 mg, cada 8 horas; compromisso renal grave: 500 mg, cada 12 horas).

Em virtude dos dados clínicos limitados disponíveis e da antecipação do aumento da exposição a doripenem e ao seu metabolito (doripenem-M-1), Doribax deverá ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

#### *Dose em doentes dialisados*

As recomendações posológicas e de administração de Doribax em doentes sob Terapêuticas de Substituição Renal Contínuas são apresentadas na seguinte tabela:

Procedimento de TSRC	Taxa de Filtração Glomerular	Dose	Frequência	Tempo de perfusão <sup>a,b</sup>	Concentração Alvo (CMI)
HVVC	$\leq 30$ ml/min	250 mg	Cada 12 horas	4 horas	$\leq 1$ mg/l
HDFVVC	$< 5$ ml/min	250 mg	Cada 12 horas	4 horas	$\leq 1$ mg/l
HDFVVC	5-30 ml/min	500 mg	Cada 12 horas	4 horas	$\leq 1$ mg/l

TSRC: Terapêutica de Substituição Renal Contínua; HVVC: Hemofiltração Venovenosa Contínua; HDFVVC: Hemodiafiltração Venovenosa Contínua; CMI: Concentração Mínima Inibitória

<sup>a</sup> Para doentes com compromisso renal que estejam a ser tratados com TSRC require-se um tempo de perfusão de 4 horas, tendo em consideração os possíveis aumentos da depuração não renal dos carbapenemes, em doentes com compromisso renal agudo.

<sup>b</sup> Doentes com compromisso renal crónico a fazer TSRC podem ser tratados com 1 ou 4 horas de perfusão. Com base em considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, um tempo de perfusão de 4 horas pode considerar-se mais adequado para maximizar a percentagem de tempo do intervalo posológico em que a concentração plasmática de doripenem excede a concentração mínima inibitória ( $\%T > CMI$ ). (ver secção 5.1).

Para terapêuticas de substituição renal contínua, as recomendações posológicas para patogénios com CMI  $>1$  mg/ml ainda não foram estabelecidas devido ao potencial de acumulação do doripenem e do metabolito doripenem-M-1 (ver secções 4.4 e 5.2). Para doentes a fazer TSRC aconselha-se monitorização de segurança rigorosa em virtude dos dados clínicos limitados disponíveis e da antecipação do aumento da exposição ao metabolito doripenem-M-1 (ver secção 4.4)

Contudo, não existem, informações suficientes para permitir recomendações de ajuste posológico a doentes a fazer outras formas de diálise. (ver secção 5.2).

#### *Afeção hepática*

Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Doribax em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Doribax deve ser reconstituído e, subsequentemente alvo de diluições adicionais (ver secção 6.6) antes da administração por perfusão intravenosa ao longo de um período de 1 ou 4 horas.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa

Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano do grupo dos carbapenemes

Hipersensibilidade grave (nomeadamente reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (nomeadamente penicilinas ou cefalosporinas).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Geral

A seleção de doripenem para tratar um doente individual deve ter em conta a adequação da utilização de um agente antibacteriano carbapeneme, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e do risco de selecção de uma bactéria resistente a carbapenemes.

Recomenda-se precaução na escolha e na dose do agente antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador (hospitalização > 5 dias) e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação de agentes patogénicos com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* (ver secções 4.2 e 5.1).

O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).

Reações de hipersensibilidade

Registaram-se reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafiláticas) em doentes tratados com antibióticos beta-lactâmicos. Antes de iniciar a terapêutica com Doribax, dever-se-á pesquisar cuidadosamente qualquer eventual história prévia de reações de hipersensibilidade a outras substâncias ativas desta classe ou a antibióticos beta-lactâmicos. Doribax deverá ser utilizado com precaução em doentes com história de reações deste tipo. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade a doripenem, a administração deverá ser interrompida imediatamente, tomando-se as medidas apropriadas. As reações de hipersensibilidade aguda graves (anafiláticas) requerem tratamento de emergência imediato.

Convulsões

Têm sido referidos casos de crises convulsivas durante o tratamento com carbapenemes, incluindo doripenem (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos com doripenem ocorreram convulsões mais frequentemente em pessoas com perturbações pré-existentes no sistema nervoso central (SNC) (p.e., acidente vascular cerebral ou história de convulsões), compromisso da função renal e em doses superiores a 500 mg.

Colite pseudomembranosa

Têm sido referidos casos de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium difficile* com Doribax, podendo variar de gravidade entre ligeira a potencialmente fatal. É, consequentemente, importante ponderar este diagnóstico nos doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de Doribax (ver secção 4.8).

Crescimento excessivo de bactérias não-suscetíveis

A administração de doripenem, tal como de outros antibióticos, tem sido associada ao aparecimento e à seleção de estirpes com suscetibilidade reduzida. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados no decurso da terapêutica. Em caso de superinfeção, dever-se-ão tomar as medidas apropriadas. O uso prolongado de Doribax deverá ser evitado.

Interação medicamentosa com ácido valpróico

Não é recomendada a coadministração de doripenem e ácido valpróico/ valproato de sódio (ver secção 4.5).

Pneumonite associada à via inalatória

Quando Doribax foi utilizado experimentalmente por via inalatória, registou-se pneumonite. Consequentemente, doripenem não deve ser administrado por esta via.

Terapêutica de Substituição Renal Crónica

Em doentes a fazer Terapêutica de Substituição Renal Crónica, a exposição ao metabolito doripenem-M-1 pode ser aumentada para níveis em relação aos quais não existem atualmente disponíveis dados de segurança *in vivo*. O metabolito não apresenta atividade farmacológica alvo, mas são desconhecidos outros possíveis efeitos farmacológicos. Consequentemente, aconselha-se monitorização de segurança rigorosa. (ver secções 4.2 e 5.2)

#### Descrição da população de doentes tratados em estudos clínicos

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com pneumonia nosocomial (N=979), 60% dos doentes tratados com Doribax e clinicamente avaliáveis apresentavam pneumonia associada ao uso de ventilador (PAV). Destes, 50% apresentavam PAV de desenvolvimento tardio (definida como PAV ocorrida cinco dias após ventilação mecânica), 54% apresentavam classificação APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) >15 e 32% receberam tratamento concomitante com aminoglicosídeos (76% durante mais de 3 dias).

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com infeções intra-abdominais (N=962), a zona anatómica mais frequentemente infetada nos doentes com microbiologia avaliável tratados com Doribax foi o apêndice (62%). Destes, 51% apresentavam peritonite generalizada no início do tratamento. Entre outras fontes de infeção incluíram-se perfuração do cólon (20%), colecistite complicada (5%) e infeções noutras locais (14%). Onze por cento apresentavam uma classificação APACHE II >10, observando-se infeções pós-operatórias em 9,5%, abscessos intra-abdominais simples ou múltiplos em 27% e 4% apresentavam bacteriemia no início do tratamento.

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com infeções complicadas das vias urinárias (N=1.179), 52% dos doentes com microbiologia avaliável tratados com Doribax apresentavam infeções complicadas das vias urinárias inferiores e 48% apresentavam pielonefrite, das quais 16% eram complicadas. Globalmente, 54% dos doentes apresentavam complicações persistentes, 9% apresentavam bacteriemia concomitante e 23% estavam infetados, no início do tratamento, com um agente patogénico urinário resistente à levofloxacina.

A experiência disponível em doentes gravemente imunocomprometidos, tratados com terapêutica imunossupressora, bem como nos doentes com neutropenia grave, considera-se limitada uma vez que esta população foi excluída dos ensaios de fase III.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Doripenem é alvo de um metabolismo mediado pelo Citocromo P450 (CYP450) reduzido ou nulo. Com base em estudos realizados *in vitro* não se antecipa que doripenem iniba ou induza as atividades do CYP450. Não se preveem, consequentemente, quaisquer interações medicamentosas associadas ao CYP450 (ver secção 5.2).

Foi demonstrado que a coadministração de doripenem e ácido valpróico reduz significativamente os níveis séricos de ácido valpróico abaixo do espectro terapêutico. A redução dos níveis de ácido valpróico poderá levar a um controlo inadequado das convulsões. Num estudo de interação, as concentrações séricas de ácido valpróico foram marcadamente reduzidas (AUC reduziu em 63%) após coadministração de doripenem e ácido valpróico. A interação teve um início rápido. Uma vez que foram administradas aos doentes apenas 4 doses de doripenem, com uma administração concomitante prolongada, não pode ser excluída uma nova redução dos níveis de ácido valpróico. A redução dos

níveis de ácido valpróico foi também notificada quando coadministrado com outros agentes carbapenemes, atingindo uma redução de 60-100% nos níveis de ácido valpróico, em aproximadamente dois dias. Como tal, deverão ser consideradas alternativas em termos de terapêutica antibacteriana ou antiepiléptica suplementar.

O probenecide compete com o doripenem para a secreção tubular renal, reduzindo a depuração de doripenem. Num estudo sobre interação, a AUC média de doripenem aumentou 75% após a administração concomitante com probenecide. Consequentemente, não é recomendada a administração concomitante de probenecide com Doribax. Não pode excluir-se a interação com outros medicamentos eliminados por secreção tubular renal.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### **Gravidez**

No caso de doripenem, os dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez são considerados limitados. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial no ser humano. Doribax não deverá ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que seja considerado absolutamente necessário.

##### **Amamentação**

Desconhece-se se doripenem é excretado no leite materno humano. Num estudo realizado no rato foi demonstrado que doripenem e o seu metabolito são transferidos para o leite materno. Deve ser tomada uma decisão sobre a continuação/interrupção do aleitamento ou a continuação/interrupção do tratamento com Doribax, ponderando os benefícios do aleitamento para a criança e os benefícios do tratamento com Doribax para a mãe.

##### **Fertilidade**

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os potenciais efeitos do tratamento com doripenem na fertilidade masculina ou feminina. A perfusão intravenosa de doripenem não teve efeitos adversos sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas tratados, ou sobre o desenvolvimento pós-natal e desempenho reprodutivo em doses tão elevadas como 1 g / kg / dia (com base na AUC, pelo menos, igual à exposição em seres humanos com a dose de 500 mg, administrada a cada 8 horas).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados quaisquer estudos sobre os efeitos de Doribax na capacidade de conduzir e manusear máquinas. Com base nos casos de efeitos adversos observados, não se antecipa que Doribax possa afetar a capacidade de conduzir ou de manusear máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

Em 3142 doentes adultos (1817 dos quais tratados com Doribax) avaliados quanto à segurança nos ensaios clínicos de fase II e fase III, as reações adversas decorrentes do tratamento com Doribax 500 mg em intervalos de 8 horas ocorreram a uma taxa de 32%. O tratamento com Doribax foi interrompido, globalmente, devido a reações farmacológicas adversas em 0,1% dos doentes. As reações adversas que conduziram a interrupção do tratamento com Doribax incluíram náuseas (0,1%), diarreia (0,1%), prurido (0,1%), infeção vulvomicótica (0,1%), aumento dos níveis das enzimas hepáticas (0,2%) e exantema (0,2%). As reações adversas mais comuns incluíram cefaleias (10%), diarreia (9%) e náuseas (8%).

O perfil de segurança de aproximadamente 500 doentes que receberam Doribax 1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas em ensaios de fase I, II e III, foi consistente com o perfil de segurança de doentes que receberam 500 mg, cada 8 horas.

Lista tabelar das reações adversas

Segue-se uma listagem das reações adversas medicamentosas identificadas durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização associadas a Doribax, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas do seguinte modo: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

No contexto de cada agrupamento de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem descendente de gravidade.

Reações adversas medicamentosas identificadas durante os ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização com Doribax	
Infeções e infestações	Frequentes: candidíase oral, infecção vulvomicótica
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: trombocitopenia, neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4) Desconhecido: anafilaxia (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes: cefaleias Pouco frequentes: convulsões
Vasculopatias	Frequentes: flebite
Doenças gastrointestinais	Frequentes: náuseas, diarreia Pouco frequentes: Colite por <i>C. difficile</i> (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	Frequentes: aumento dos níveis das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: prurido, erupção cutânea Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

#### 4.9 Sobredosagem

Num estudo de Fase I em voluntários saudáveis a receber doripenem 2 g por perfusão durante 1 hora, a cada 8 horas ao longo de 10 a 14 dias, a incidência de erupção cutânea foi muito frequente (5 em 8 voluntários). A erupção cutânea ficou resolvida no período de 10 dias após interrupção da administração de doripenem.

Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, Doribax deve ser interrompido e dever-se-á administrar tratamento geral de suporte até que ocorra eliminação renal. Doribax pode ser removido por terapêutica de substituição renal contínua ou hemodiálise (ver secção 5.2); Contudo, não existem quaisquer informações disponíveis sobre o uso de qualquer destas terapêuticas no tratamento da sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH04.

#### Mecanismo de ação

Doripenem é um agente antibacteriano sintético do grupo dos carbapenemes.

Doripenem exerce a sua atividade bactericida inibindo a biossíntese da parede celular bacteriana. Doripenem inativa diversas proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBP – *Penicilin-binding Proteins*), o que induz inibição da síntese da parede celular com morte celular subsequente.

Doripenem *in vitro* evidenciou um potencial reduzido para antagonizar ou ser antagonizado por outros agentes antibacterianos. Tem-se observado atividade aditiva ou sinergia fraca com amicacina e

levofloxacina para *Pseudomonas aeruginosa*, e para bactérias gram-positivo com daptomicina, linezolida, levofloxacina e vancomicina.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Tal como com outros agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, o intervalo em que a concentração plasmática de doripenem excede a Concentração Inibitória Mínima (%T>CIM) do microrganismo infeccioso tem demonstrado a melhor correlação com a eficácia nos estudos pré-clínicos de farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD). As simulações de Monte Carlo utilizando resultados de suscetibilidade do agente patogénico de ensaios de fase III completados e dados de FC da população indicaram que o valor alvo de %T>CIM de 35% foi obtido em mais de 90% dos doentes com pneumonia nosocomial, infeções complicadas das vias urinárias e infeções intra-abdominais complicadas, para todos os graus de função renal.

O alargamento do tempo de perfusão de doripenem a 4 horas maximiza a %T>CIM para uma dada dose e constitui a base da opção para administrar perfusões de 4 horas em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo a pneumonia associada ao uso de ventilador. Em doentes gravemente doentes ou naqueles com uma resposta imunitária deficiente, o intervalo de perfusão de 4 horas poderá ser mais adequado, quando a CIM de doripenem para o agente patogénico conhecido ou suspeito tenha sido demonstrada ou se antecipe ser >0,5 mg/l, de modo a conseguir obter um alvo de 50% T>CMI em pelo menos 95% dos doentes (ver secção 4.2). As simulações de Monte Carlo confirmaram a validade do uso de perfusões de 4 horas com 500 mg em intervalos de 8 horas em indivíduos com função renal normal, contra agentes patogénicos alvo com CIMs de doripenem ≤4 mg/l.

#### Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que afetam doripenem incluem a inativação da substância ativa por ação de enzimas hidrolisadoras de carbapenem, PBPs mutantes ou adquiridas, redução da permeabilidade externa da membrana e efluxo ativo. Doripenem é estável em termos de hidrólise pela maioria das beta-lactamases, incluindo penicilinas e cefalosporinas produzidas por bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, com exceção das beta-lactamases hidrolisadoras de carbapenem, relativamente raras. Espécies resistentes a outros carbapenemes, geralmente, expressam coresistência ao doripenem. Os estafilococos meticilina-resistentes devem ser sempre considerados resistentes ao doripenem. Tal como no caso de outros agentes antimicrobianos, incluindo os carbapenemes, doripenem demonstrou ser seletivo para estirpes bacterianas resistentes.

#### Limites de suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pela Comissão Europeia sobre Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são:

Não relacionados com a espécie	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
Estafilococos meticilina	inferido a partir do limite da
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> excluindo <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
Enterococos	"alvo inadequado"
<i>Haemophilus spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	DI (dados insuficientes)
Anaeróbios	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l

#### Suscetibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, considerando-se desejável dispor de informações locais sobre a resistência, em especial quando se tratam infeções graves. Dever-se-á procurar, conforme necessário, aconselhamento pericial quando a prevalência local de resistência atinge um nível que torne questionável a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeções.



Têm sido referidos, na União Europeia nichos localizados de infecções devidas a microrganismos resistentes aos carbapenemes. A informação que se segue proporciona apenas orientações aproximadas sobre a probabilidade de o microrganismo ser, ou não, suscetível a doripenem.

**Espécies frequentemente suscetíveis:**

Aeróbios gram-positivo

*Enterococcus faecalis*\*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (exclusivamente estirpes suscetíveis à meticilina)\*<sup>^</sup>

*Staphylococcus spp.* (exclusivamente estirpes suscetíveis à meticilina)<sup>^</sup>

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus spp.*

Aeróbios gram-negativo

*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.*

Anaeróbios

*Bacteroides fragilis*\*

*Bacteroides caccae*\*

*Bacteriodes ovatus*

*Bacteroides uniformis*\*

*Bacteroides thetaiotaomicron*\*

*Bacteroides vulgatus*\*

*Bilophila wadsworthia*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*\*

*Porphyromonas spp.*

*Prevotella spp.*

*Sutterella wadsworthensis*

**Espécies para as quais a resistência adquirida poderá constituir um problema:**

*Acinetobacter baumannii*\*

*Acinetobacter spp.*

*Burkholderia cepacia*<sup>s+</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*\*

**Microrganismos com resistência intrínseca:**

Aeróbios gram-positivo

*Enterococcus faecium*

Aeróbios gram-negativo

*Stenotrophomonas maltophilia*

## *Legionella spp.*

- \* espécies contra as quais a atividade foi demonstrada em estudos clínicos
- § espécies que evidenciam suscetibilidade natural intermédia
- + espécies com >50% de resistência adquirida em um ou mais Estados Membros
- ^ todos os estafilococos resistentes à meticilina devem ser considerados como resistentes a doripenem

### *Dados de ensaios clínicos*

#### Pneumonia associada ao uso de ventilador

Um estudo envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador tardia falharam em demonstrar a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base em recomendações de um comité independente de monitorização de dados. A taxa de cura clínica ao dia 10 foi numericamente inferior nos doentes incluídos no grupo do doripenem da população intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: -26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável (ME) có-primária (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95% -34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas aos 28 dias foi numericamente superior para os doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: -5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatin foi superior nos doentes com classificação APACHE > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e em doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A  $C_{max}$  e  $AUC_{0-8}$  médias de doripenem em voluntários saudáveis e em todos os estudos, após administração de 500 mg ao longo de aproximadamente 1 hora correspondem a 23 µg/ml e 36 µg.h/ml, respetivamente. A  $C_{max}$  e  $AUC_{0-8}$  médias de doripenem em voluntários saudáveis e em todos os estudos após a administração de 500 mg e 1 g ao longo de 4 horas são aproximadamente iguais a 8 µg/ml e 17 µg/ml, e 34 µg.h/ml e 68 µg.h/ml, respetivamente. Não se observa acumulação de doripenem após perfusões intravenosas múltiplas de 500 mg ou 1 g, administrados em intervalos de 8 horas, durante 7 a 10 dias, em voluntários com função renal normal.

A farmacocinética de uma dose única de Doripenem, após uma perfusão de 4 horas, em adultos com fibrose cística é consistente com a farmacocinética apresentada por adultos sem fibrose cística. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados para estabelecer a segurança e eficácia de Doripenem em doentes com fibrose cística.

### Distribuição

A ligação média de doripenem às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 8,1% e revelou ser independente das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição em estado estacionário é de aproximadamente 16,8 l, semelhante ao volume de líquido extracelular no ser humano. Doripenem penetra bem em vários líquidos e tecidos orgânicos, nomeadamente no tecido uterino, líquido retroperitoneal, tecido prostático, tecido vesical e urina.

### Biotransformação

O metabolismo de doripenem para um metabolito de anel aberto microbiologicamente inativo, ocorre primariamente através da desidropeptidase I. Doripenem sofre um metabolismo mediado pelo Citocromo P450 (CYP450) reduzido ou nulo. Os estudos *in vitro* determinaram que doripenem não inibe nem induz as atividades das isoformas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4.

### Eliminação

Doripenem é eliminado primariamente, sob a forma inalterada, pelos rins. A semivida de eliminação terminal plasmática média de doripenem nos jovens adultos saudáveis é de aproximadamente 1 hora, com uma depuração plasmática de 15,9 l/hora. A depuração renal média é de 10,3 l/hora. A magnitude

deste valor, associada a uma redução significativa na eliminação de doripenem observada com a administração concomitante de probenecide, sugere que doripenem sofre filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção. Em jovens adultos saudáveis tratados com uma dose única de 500 mg de Doribax, 71% e 15% da dose foi recuperada na urina sob a forma de substância ativa inalterada e do metabolito de anel aberto, respetivamente. Após a administração de uma dose única de 500 mg de doripenem marcado radioactivamente em jovens adultos saudáveis, recuperou-se nas fezes menos de 1% da radioatividade total. A farmacocinética de doripenem é linear num intervalo posológico de 500 mg a 2 g quando perfundidos por via intravenosa durante 1 hora e 500 mg a 1 g quando perfundidos por via intravenosa durante 4 horas.

#### Compromisso renal

Após uma dose única de 500 mg de Doribax, a AUC de doripenem aumentou 1,6 vezes, 2,8 vezes, e 5,1 vezes nos doentes com compromisso renal ligeiro (CrCl 51-79 ml/min), moderado (CrCl 31-50 ml/min), e grave (CrCl  $\leq$  30 ml/min), respetivamente, comparativamente ao observado em voluntários saudáveis de idade equiparável com função renal normal (CrCl  $>$  80 ml/min). É esperado que a AUC do metabolito de anel aberto (doripenem-M-1) microbiologicamente inativo esteja, consideravelmente, aumentada em doentes com compromisso renal grave, comparativamente com indivíduos saudáveis. É necessário proceder ao ajuste posológico em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

É necessário proceder ao ajuste posológico de Doribax em doentes que recebem Terapêutica de Substituição Renal Contínua (ver secção 4.2). Num estudo em que se trataram 12 indivíduos com doença renal terminal, com uma dose única de doripenem de 500 mg em perfusão intravenosa de 1 hora, as exposições sistémicas de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 aumentaram em comparação com indivíduos saudáveis. As quantidades de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 removidas durante uma sessão de HVVC de 12 horas foram de aproximadamente 28% e 10% das doses, respetivamente; e durante uma sessão de HDFVVC de 12 horas foram de 21% e 8% das doses, respetivamente. As recomendações posológicas em doentes sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua foram desenvolvidas para atingir uma exposição sistémica de doripenem semelhante à dos indivíduos com função renal normal que receberam 500 mg de doripenem durante 1 hora de perfusão, de forma a manter as concentrações de doripenem acima das concentrações mínimas inibitórias de 1 mg/ml em, pelo menos, 35% do intervalo posológico, e de forma a manter a exposição de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 abaixo da observada com uma hora de perfusão de 1 g de doripenem, a cada 8 horas, em indivíduos saudáveis. As recomendações posológicas derivaram da modelagem de dados de indivíduos com doença renal terminal sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua, e considerado potenciais aumentos na depuração não renal de carbapenemes em doentes com compromisso renal agudo comparados com doentes com compromisso renal crónico. Neste grupo de doentes o metabolito doripenem-M-1 apresentou uma eliminação lenta e o tempo de semivida (e AUC) não foi satisfatoriamente determinado. Portanto, não pode ser excluída a possibilidade da exposição observada em doentes sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua ser mais elevada do que a estimada e, portanto, superior à exposição do metabolito observada com uma hora de perfusão de 1 g de doripenem, cada 8 horas, em indivíduos saudáveis. As consequências *in vivo* da diminuição da exposição ao metabolito são desconhecidas, assim como dados sobre a atividade farmacológica, exceto para a atividade antimicrobiana, estão em falta (ver secção 4.4). Para Terapêuticas de Substituição Renal Contínuas, se a dose de doripenem for aumentada além da dose recomendada, a exposição sistémica do metabolito doripenem-M-1 será ainda mais elevada. As consequências clínicas de tal aumento de exposição são desconhecidas.

As exposições sistémicas ao doripenem e ao metabolito doripenem-M-1 estão substancialmente aumentadas em doentes com doença renal terminal em hemodiálise, quando comparadas com as dos indivíduos saudáveis. Num estudo em que seis indivíduos com doença renal terminal, foram tratados com uma dose única de 500 mg de doripenem por perfusão intravenosa, as quantidades de doripenem e de doripenem-M-1 eliminadas durante uma sessão de hemodiálise de 4 horas foi de aproximadamente 46% e 6% das doses, respetivamente. A informação é insuficiente para fazer recomendações sobre ajustes posológicos em doentes a fazer hemodiálise intermitente ou métodos de diálise além da Terapêutica de Substituição Renal Contínua (ver secção 4.2).

### Afeção hepática

A farmacocinética de doripenem nos doentes com afeção hepática não foi ainda devidamente avaliada. Uma vez que doripenem não parece sofrer metabolismo hepático, a farmacocinética de doripenem não deverá ser afetada pela afeção hepática.

### Idosos

O impacto da idade sobre a farmacocinética de doripenem foi avaliado em voluntários saudáveis idosos de ambos os sexos (66-84 anos de idade). A AUC de doripenem aumentou 49% nos adultos idosos, quando comparada com a dos jovens adultos. Estas alterações são principalmente atribuíveis a alterações na função renal relacionadas com a idade. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico nos doentes idosos, exceto nos casos de compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.2).

### Sexo

O efeito do sexo sobre a farmacocinética de doripenem foi avaliado em voluntários saudáveis de ambos os sexos. A AUC de doripenem foi 13% superior nas mulheres, quando comparada com os homens. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base no sexo.

### Raça

O efeito da raça sobre a farmacocinética de doripenem foi examinado por meio de uma análise da farmacocinética da população. Não se observaram quaisquer diferenças significativas na depuração média de doripenem em todos os grupos raciais e, conseqüentemente, não se recomenda qualquer ajuste posológico por raças.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade. Contudo, devido ao desenho dos estudos sobre toxicidade de dose repetida e às diferenças, em termos de farmacocinética, entre os animais e humanos, a exposição contínua nos modelos animais não foi assegurada nestes estudos.

Não se observou qualquer toxicidade reprodutiva nos estudos realizados em ratos e em coelhos. Contudo, estes estudos apresentam uma relevância limitada por terem sido realizados num contexto de administração única diária, o que resulta numa exposição inferior a 10% da duração da exposição diária em animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Não existentes.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.3.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Conservação das soluções reconstituídas: Após reconstituição com água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção, a suspensão de Doribax no frasco pode ser mantida durante até 1 hora a menos de 30°C antes de se transferir e diluir no saco de perfusão.

Após diluição no saco de perfusão, as perfusões de Doribax, conservadas à temperatura ambiente ou sob refrigeração, deverão ser completadas em conformidade com os tempos referidos no quadro que se segue:

Intervalo para completar a reconstituição, diluição e perfusão das soluções de perfusão de Doribax

Solução de perfusão	Solução armazenada à temperatura ambiente	Solução conservada no frigorífico (2°C-8°C)
cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção	12 horas	72 horas*
<sup>+</sup> glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção	4 horas	24 horas*

\* Uma vez retiradas do frigorífico, as perfusões devem ser completadas no período de estabilidade à temperatura ambiente estabelecida, desde que o tempo de refrigeração total, período até atingir a temperatura ambiente e o tempo de perfusão não ultrapassem o período de estabilidade durante a refrigeração.

+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção não deve ser utilizado em perfusões superiores a 1 hora.

A estabilidade química e física durante o uso nos tempos e soluções indicados na tabela anterior encontra-se devidamente demonstrada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Quando não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante o uso e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto nos casos em que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e das soluções de perfusão, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro transparente de Tipo I, de 20 ml.

O medicamento é fornecido em caixas contendo 10 frascos.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos destinam-se a uso único.

Doribax é reconstituído e, seguidamente, rediluído antes da perfusão.

#### Preparação de uma dose de 250 mg de solução para perfusão usando um frasco para injetáveis de 250 mg

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco para injetáveis de 250 mg e agitar até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.
3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 50 ml ou 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 250 mg de doripenem.

As soluções de perfusão de Doribax variam entre soluções límpidas e incolores até soluções límpidas e ligeiramente amareladas. As variações de cor dentro da gama referida não afetam a potência do produto.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/002

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Doribax 500 mg pó para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém doripenem mono-hidratado, equivalente a 500 mg de doripenem.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (pó para perfusão).

Pó cristalino branco a branco ligeiramente amarelado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Doribax é indicado no tratamento das seguintes infeções no adulto (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia nosocomial (incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores)
- Infeções intra-abdominais complicadas
- Infeções complicadas das vias urinárias (ITU complicadas).

Deverá ser prestada a devida atenção às orientações oficiais relativamente ao uso apropriado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose e administração recomendadas para cada tipo de infeção encontram-se seguidamente indicadas:

Infeções	Dose	Frequência	Tempo de perfusão
Pneumonia nosocomial (incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores)	500 mg ou 1 g*	em intervalos de 8 horas	1 ou 4 horas**
Infeções intra-abdominais complicadas	500 mg	em intervalos de 8 horas	1 hora
ITU complicadas, incluindo pielonefrite	500 mg	em intervalos de 8 horas	1 hora

\* Deve considerar-se a administração de 1g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas, em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) > 150 ml/min) e/ou em infeções por agentes patogénicos Gram-negativos não fermentadores (tal como, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, e *Acinetobacter spp.*). Este regime posológico baseia-se em dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

\*\* Baseado principalmente em considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas, um tempo de perfusão de 4 horas poderá ser mais adequado para uma infeção por agentes patogénicos menos suscetíveis (ver secção 5.1). Este regime posológico deve ser também considerado, em infeções particularmente graves.

#### *Duração do tratamento*

A duração normal do tratamento com doripenem varia entre 5-14 dias e deverá ser orientada com base na gravidade, local da infeção, agente patogénico responsável pela infeção e resposta clínica do doente. A duração normal do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventiladores, é de 10 a 14 dias, tendo frequentemente a duração máxima em doentes infetados com agentes patogénicos gram-negativos não fermentadores (tal como, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, e *Acinetobacter spp.*) (ver secção 5.1).

Doripenem foi administrado durante um período de 14 dias em estudos clínicos e a segurança de terapêutica de maior duração não foi devidamente estabelecida. Após iniciar o tratamento com doripenem por via intravenosa, é possível proceder a uma transferência para uma terapêutica oral apropriada para completar o tratamento, logo que a melhoria clínica se encontre consolidada.

#### *Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)*

Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico nos doentes idosos, excetuando os casos de compromisso renal moderado a grave (ver abaixo *Compromisso renal* e secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Nos doentes com compromisso renal ligeiro (ou seja, depuração de creatinina (CrCl) de >50 a ≤80 ml/min), não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico.

Nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl >30 a <50 ml/min), a dose de doripenem deverá ser de 250 mg, cada 8 horas (ver secção 6.6). Nos doentes com compromisso renal grave (CrCl <30 ml/min), a dose de doripenem deverá ser de 250 mg, cada 12 horas (ver secção 6.6). Em doentes em que foi prescrito 1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas, a dose deverá ser ajustada similarmente (compromisso renal moderado: 500 mg, cada 8 horas; compromisso renal grave: 500 mg, cada 12 horas).

Em virtude dos dados clínicos limitados disponíveis e da antecipação do aumento da exposição a doripenem e ao seu metabolito (doripenem-M-1), Doribax deverá ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

#### *Dose em doentes dialisados*

As recomendações posológicas e de administração de Doribax em doentes sob Terapêuticas de Substituição Renal Contínuas são apresentadas na seguinte tabela:

Procedimento de TSRC	Taxa de Filtração Glomerular	Dose	Frequência	Tempo de perfusão <sup>a,b</sup>	Concentração Alvo (CMI)
HVVC	≤ 30 ml/min	250 mg	Cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	< 5 ml/min	250 mg	Cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l
HDFVVC	5-30 ml/min	500 mg	Cada 12 horas	4 horas	≤ 1 mg/l

TSRC: Terapêutica de Substituição Renal Contínua; HVVC: Hemofiltração Venovenosa Contínua; HDFVVC: Hemodiafiltração Venovenosa Contínua; CMI: Concentração Mínima Inibitória

<sup>a</sup> Para doentes com compromisso renal que estejam a ser tratados com TSRC require-se um tempo de perfusão de 4 horas, tendo em consideração os possíveis aumentos da depuração não renal dos carbapenemes, em doentes com compromisso renal agudo.

<sup>b</sup> Doentes com compromisso renal crónico a fazer TSRC podem ser tratados com 1 ou 4 horas de perfusão. Com base em considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, um tempo de perfusão de 4 horas pode considerar-se mais adequado para maximizar a percentagem de tempo do intervalo posológico em que a concentração plasmática de doripenem excede a concentração mínima inibitória (%T>CMI). (ver secção 5.1).

Para terapêuticas de substituição renal contínua, as recomendações posológicas para patogénios com CMI >1 mg/ml ainda não foram estabelecidas devido ao potencial de acumulação do doripenem e do metabolito doripenem-M-1 (ver secções 4.4 e 5.2). Para doentes a fazer TSRC aconselha-se monitorização de segurança rigorosa em virtude dos dados clínicos limitados disponíveis e da antecipação do aumento da exposição ao metabolito doripenem-M-1 (ver secção 4.4)

Contudo, não existem, informações suficientes para permitir recomendações de ajuste posológico a doentes a fazer outras formas de diálise. (ver secção 5.2).

*Afeção hepática* Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Doribax em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.



### Modo de administração

Doribax deve ser reconstituído e, subsequentemente alvo de diluições adicionais (ver secção 6.6) antes da administração por perfusão intravenosa ao longo de um período de 1 ou 4 horas.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa

Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano do grupo dos carbapenemes

Hipersensibilidade grave (nomeadamente reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (nomeadamente penicilinas ou cefalosporinas).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Geral

A seleção de doripenem para tratar um doente individual deve ter em conta a adequação da utilização de um agente antibacteriano carbapeneme, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e do risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenemes.

Recomenda-se precaução na escolha e na dose do agente antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador (hospitalização > 5 dias) e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação de agentes patogénicos com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* (ver secções 4.2 e 5.1).

O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).

Reações de hipersensibilidade

Registaram-se reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafiláticas) em doentes tratados com antibióticos beta-lactâmicos. Antes de iniciar a terapêutica com Doribax, dever-se-á pesquisar cuidadosamente qualquer eventual história prévia de reações de hipersensibilidade a outras substâncias ativas desta classe ou a antibióticos beta-lactâmicos. Doribax deverá ser utilizado com precaução em doentes com história de reações deste tipo. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade a doripenem, a administração deverá ser interrompida imediatamente, tomando-se as medidas apropriadas. As reações de hipersensibilidade aguda graves (anafiláticas) requerem tratamento de emergência imediato.

Convulsões

Têm sido referidos casos de crises convulsivas durante o tratamento com carbapenemes, incluindo doripenem (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos com doripenem ocorreram convulsões mais frequentemente em pessoas com perturbações pré-existentes no sistema nervoso central (SNC) (p.e., acidente vascular cerebral ou história de convulsões), compromisso da função renal e em doses superiores a 500 mg.

Colite pseudomembranosa

Têm sido referidos casos de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium difficile* com Doribax, podendo variar de gravidade entre ligeira a potencialmente fatal. É, consequentemente, importante ponderar este diagnóstico nos doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de Doribax (ver secção 4.8).

Crescimento excessivo de bactérias não-suscetíveis

A administração de doripenem, tal como de outros antibióticos, tem sido associada ao aparecimento e à seleção de estirpes com suscetibilidade reduzida. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados no decurso da terapêutica. Em caso de superinfeção, dever-se-ão tomar as medidas apropriadas. O uso prolongado de Doribax deverá ser evitado.

Interação medicamentosa com ácido valpróico

Não é recomendada a coadministração de doripenem e ácido valpróico/ valproato de sódio (ver secção 4.5).

Pneumonite associada à via inalatória

Quando Doribax foi utilizado experimentalmente por via inalatória, registou-se pneumonite. Consequentemente, doripenem não deve ser administrado por esta via.

Terapêutica de Substituição Renal Crónica

Em doentes a fazer Terapêutica de Substituição Renal Crónica, a exposição ao metabolito doripenem-M-1 pode ser aumentada para níveis em relação aos quais não existem atualmente disponíveis dados de segurança *in vivo*. O metabolito não apresenta atividade farmacológica alvo, mas são desconhecidos outros possíveis efeitos farmacológicos. Consequentemente, aconselha-se monitorização de segurança rigorosa. (ver secções 4.2 e 5.2)

Descrição da população de doentes tratados em estudos clínicos

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com pneumonia nosocomial (N=979), 60% dos doentes tratados com Doribax e clinicamente avaliáveis apresentavam pneumonia associada ao uso de ventilador (PAV). Destes, 50% apresentavam PAV de desenvolvimento tardio (definida como PAV ocorrida cinco dias após ventilação mecânica), 54% apresentavam classificação APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) >15 e 32% receberam tratamento concomitante com aminoglicosídeos (76% durante mais de 3 dias).

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com infeções intra-abdominais (N=962), a zona anatómica mais frequentemente infetada nos doentes com microbiologia avaliável tratados com Doribax foi o apêndice (62%). Destes, 51% apresentavam peritonite generalizada no início do tratamento. Entre outras fontes de infeção incluíram-se perfuração do cólon (20%), colecistite complicada (5%) e infeções noutras locais (14%). Onze por cento apresentavam uma classificação APACHE II >10, observando-se infeções pós-operatórias em 9,5%, abscessos intra-abdominais simples ou múltiplos em 27% e 4% apresentavam bacteriemia no início do tratamento.

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com infeções complicadas das vias urinárias (N=1.179), 52% dos doentes com microbiologia avaliável tratados com Doribax apresentavam infeções complicadas das vias urinárias inferiores e 48% apresentavam pielonefrite, das quais 16% eram complicadas. Globalmente, 54% dos doentes apresentavam complicações persistentes, 9% apresentavam bacteriemia concomitante e 23% estavam infetados, no início do tratamento, com um agente patogénico urinário resistente à levofloxacina.

A experiência disponível em doentes gravemente imunocomprometidos, tratados com terapêutica imunossupressora, bem como nos doentes com neutropenia grave, considera-se limitada uma vez que esta população foi excluída dos ensaios de fase III.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Doripenem é alvo de um metabolismo mediado pelo Citocromo P450 (CYP450) reduzido ou nulo. Com base em estudos realizados *in vitro* não se antecipa que doripenem iniba ou induza as atividades do CYP450. Não se preveem, consequentemente, quaisquer interações medicamentosas associadas ao CYP450 (ver secção 5.2).

Foi demonstrado que a coadministração de doripenem e ácido valpróico reduz significativamente os níveis séricos de ácido valpróico abaixo do espectro terapêutico. A redução dos níveis de ácido valpróico poderá levar a um controlo inadequado das convulsões. Num estudo de interação, as concentrações séricas de ácido valpróico foram marcadamente reduzidas (AUC reduziu em 63%) após coadministração de doripenem e ácido valpróico. A interação teve um início rápido. Uma vez que foram administradas aos doentes apenas 4 doses de doripenem, com uma administração concomitante prolongada, não pode ser excluída uma nova redução dos níveis de ácido valpróico. A redução dos níveis de ácido valpróico foi também notificada quando coadministrado com outros agentes

carbapenemes, atingindo uma redução de 60-100% nos níveis de ácido valpróico, em aproximadamente dois dias. Como tal, deverão ser consideradas alternativas em termos de terapêutica antibacteriana ou antiepiléptica suplementar.

O probenecide compete com o doripenem para a secreção tubular renal, reduzindo a depuração de doripenem. Num estudo sobre interação, a AUC média de doripenem aumentou 75% após a administração concomitante com probenecide. Consequentemente, não é recomendada a administração concomitante de probenecide com Doribax. Não pode excluir-se a interação com outros medicamentos eliminados por secreção tubular renal.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### **Gravidez**

No caso de doripenem, os dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez são considerados limitados. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial no ser humano. Doribax não deverá ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que seja considerado absolutamente necessário.

##### **Amamentação**

Desconhece-se se doripenem é excretado no leite materno humano. Num estudo realizado no rato foi demonstrado que doripenem e o seu metabolito são transferidos para o leite materno. Deve ser tomada uma decisão sobre a continuação/interrupção do aleitamento ou a continuação/interrupção do tratamento com Doribax, ponderando os benefícios do aleitamento para a criança e os benefícios do tratamento com Doribax para a mãe.

##### **Fertilidade**

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os potenciais efeitos do tratamento com doripenem na fertilidade masculina ou feminina. A perfusão intravenosa de doripenem não teve efeitos adversos sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas tratados, ou sobre o desenvolvimento pós-natal e desempenho reprodutivo em doses tão elevadas como 1 g / kg / dia (com base na AUC, pelo menos, igual à exposição em seres humanos com a dose de 500 mg, administrada a cada 8 horas).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados quaisquer estudos sobre os efeitos de Doribax na capacidade de conduzir e manusear máquinas. Com base nos casos de efeitos adversos observados, não se antecipa que Doribax possa afetar a capacidade de conduzir ou de manusear máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

Em 3142 doentes adultos (1817 dos quais tratados com Doribax) avaliados quanto à segurança nos ensaios clínicos de fase II e fase III, as reações adversas decorrentes do tratamento com Doribax 500 mg em intervalos de 8 horas ocorreram a uma taxa de 32%. O tratamento com Doribax foi interrompido, globalmente, devido a reações farmacológicas adversas em 0,1% dos doentes. As reações adversas que conduziram a interrupção do tratamento com Doribax incluíram náuseas (0,1%), diarreia (0,1%), prurido (0,1%), infeção vulvomicótica (0,1%), aumento dos níveis das enzimas hepáticas (0,2%) e exantema (0,2%). As reações adversas mais comuns incluíram cefaleias (10%), diarreia (9%) e náuseas (8%).

O perfil de segurança de aproximadamente 500 doentes que receberam Doribax 1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas em ensaios de fase I, II e III, foi consistente com o perfil de segurança de doentes que receberam 500 mg, cada 8 horas.

Lista tabular das reações adversas Segue-se uma listagem das reações adversas medicamentosas identificadas durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização associadas a Doribax, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas do seguinte modo: Muito

frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

No contexto de cada agrupamento de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem descendente de gravidade.

Reações adversas medicamentosas identificadas durante os ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização com Doribax	
Infeções e infestações	Frequentes: candidíase oral, infecção vulvomicótica
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: trombocitopenia, neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4) Desconhecido: anafilaxia (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes: cefaleias Pouco frequentes: convulsões
Vasculopatias	Frequentes: flebite
Doenças gastrointestinais	Frequentes: náuseas, diarreia Pouco frequentes: Colite por <i>C. difficile</i> (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	Frequentes: aumento dos níveis das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: prurido, erupção cutânea Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

#### 4.9 Sobredosagem

Num estudo de Fase I em voluntários saudáveis a receber doripenem 2 g por perfusão durante 1 hora, a cada 8 horas ao longo de 10 a 14 dias, a incidência de erupção cutânea foi muito frequente (5 em 8 voluntários). A erupção cutânea ficou resolvida no período de 10 dias após interrupção da administração de doripenem.

Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, Doribax deve ser interrompido e dever-se-á administrar tratamento geral de suporte até que ocorra eliminação renal. Doribax pode ser removido por terapêutica de substituição renal contínua ou hemodiálise (ver secção 5.2); Contudo, não existem quaisquer informações disponíveis sobre o uso de qualquer destas terapêuticas no tratamento da sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH04.

#### Mecanismo de ação

Doripenem é um agente antibacteriano sintético do grupo dos carbapenemes.

Doripenem exerce a sua atividade bactericida inibindo a biossíntese da parede celular bacteriana. Doripenem inativa diversas proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBP – *Penicilin-binding Proteins*), o que induz inibição da síntese da parede celular com morte celular subsequente.

Doripenem *in vitro* evidenciou um potencial reduzido para antagonizar ou ser antagonizado por outros agentes antibacterianos. Tem-se observado atividade aditiva ou sinergia fraca com amicacina e levofloxacina para *Pseudomonas aeruginosa*, e para bactérias gram-positivo com daptomicina, linezolid, levofloxacina e vancomicina.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Tal como com outros agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, o intervalo em que a concentração plasmática de doripenem excede a Concentração Inibitória Mínima (%T>CIM) do microrganismo infeccioso tem demonstrado a melhor correlação com a eficácia nos estudos pré-clínicos de farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD). As simulações de Monte Carlo utilizando resultados de suscetibilidade do agente patogénico de ensaios de fase III completados e dados de FC da população indicaram que o valor alvo de %T>CIM de 35% foi obtido em mais de 90% dos doentes com pneumonia nosocomial, infeções complicadas das vias urinárias e infeções intra-abdominais complicadas, para todos os graus de função renal.

O alargamento do tempo de perfusão de doripenem a 4 horas maximiza a %T>CIM para uma dada dose e constitui a base da opção para administrar perfusões de 4 horas em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo a pneumonia associada ao uso de ventilador. Em doentes gravemente doentes ou naqueles com uma resposta imunitária deficiente, o intervalo de perfusão de 4 horas poderá ser mais adequado, quando a CIM de doripenem para o agente patogénico conhecido ou suspeito tenha sido demonstrada ou se antecipe ser >0,5 mg/l, de modo a conseguir obter um alvo de 50% T>CMI em pelo menos 95% dos doentes (ver secção 4.2). As simulações de Monte Carlo confirmaram a validade do uso de perfusões de 4 horas com 500 mg em intervalos de 8 horas em indivíduos com função renal normal, contra agentes patogénicos alvo com CIMs de doripenem ≤4 mg/l.

#### Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que afetam doripenem incluem a inativação da substância ativa por ação de enzimas hidrolisadoras de carbapeneme, PBPs mutantes ou adquiridas, redução da permeabilidade externa da membrana e efluxo ativo. Doripenem é estável em termos de hidrólise pela maioria das beta-lactamases, incluindo penicilinas e cefalosporinas produzidas por bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, com exceção das beta-lactamases hidrolisadoras de carbapeneme, relativamente raras. Espécies resistentes a outros carbapenemes, geralmente, expressam corresponsistência ao doripenem. Os estafilococos meticilina-resistentes devem ser sempre considerados resistentes ao doripenem. Tal como no caso de outros agentes antimicrobianos, incluindo os carbapenemes, doripenem demonstrou ser seletivo para estirpes bacterianas resistentes.

#### Limites de suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pela Comissão Europeia sobre Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são:

Não relacionados com a espécie	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
Estafilococos	inferido a partir do limite da meticilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> excluindo <i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
Enterococos	"alvo inadequado"
<i>Haemophilus spp.</i>	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l
<i>N. gonorrhoeae</i>	DI (dados insuficientes)
Anaeróbios	S ≤1 mg/l e R >1 mg/l

#### Suscetibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, considerando-se desejável dispor de informações locais sobre a resistência, em especial quando se tratam infeções graves. Dever-se-á procurar, conforme necessário, aconselhamento pericial quando a prevalência local de resistência atinge um nível que torne questionável a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeções.

Têm sido referidos, na União Europeia nichos localizados de infeções devidas a microrganismos resistentes aos carbapenemes. A informação que se segue proporciona apenas orientações aproximadas sobre a probabilidade de o microrganismo ser, ou não, suscetível a doripenem.

**Espécies frequentemente suscetíveis:**

Aeróbios gram-positivo

*Enterococcus faecalis*\*<sup>§</sup>  
*Staphylococcus aureus* (exclusivamente estirpes suscetíveis à meticilina)\*<sup>^</sup>  
*Staphylococcus spp.* (exclusivamente estirpes suscetíveis à meticilina)<sup>^</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus spp.*

Aeróbios gram-negativo

*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.*

Anaeróbios

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

**Espécies para as quais a resistência adquirida poderá constituir um problema:**

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

**Microrganismos com resistência intrínseca:**

Aeróbios gram-positivo

*Enterococcus faecium*

Aeróbios gram-negativo

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella spp.*

\* espécies contra as quais a atividade foi demonstrada em estudos clínicos

§ espécies que evidenciam suscetibilidade natural intermédia

+ espécies com >50% de resistência adquirida em um ou mais Estados Membros

^ todos os estafilococos resistentes à meticilina devem ser considerados como resistentes a doripenem

### *Dados de ensaios clínicos*

#### Pneumonia associada ao uso de ventilador

Um estudo envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador tardia falharam em demonstrar a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, cada 8 horas, em perfusão durante 4 horas). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base em recomendações de um comité independente de monitorização de dados. A taxa de cura clínica ao dia 10 foi numericamente inferior nos doentes incluídos no grupo do doripenem da população intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: -26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável (ME) có-primária (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95% -34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas aos 28 dias foi numericamente superior para os doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: -5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatin foi superior nos doentes com classificação APACHE > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e em doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A  $C_{max}$  e  $AUC_{0-8}$  médias de doripenem em voluntários saudáveis e em todos os estudos, após administração de 500 mg ao longo de aproximadamente 1 hora correspondem a 23 µg/ml e 36 µg.h/ml, respetivamente. A  $C_{max}$  e  $AUC_{0-8}$  médias de doripenem em voluntários saudáveis e em todos os estudos após a administração de 500 mg e 1 g ao longo de 4 horas são aproximadamente iguais a 8 µg/ml e 17 µg/ml, e 34 µg.h/ml e 68 µg.h/ml, respetivamente. Não se observa acumulação de doripenem após perfusões intravenosas múltiplas de 500 mg ou 1 g, administrados em intervalos de 8 horas, durante 7 a 10 dias, em voluntários com função renal normal.

A farmacocinética de uma dose única de Doripenem, após uma perfusão de 4 horas, em adultos com fibrose cística é consistente com a farmacocinética apresentada por adultos sem fibrose cística. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados para estabelecer a segurança e eficácia de Doripenem em doentes com fibrose cística.

### Distribuição

A ligação média de doripenem às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 8,1% e revelou ser independente das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição em estado estacionário é de aproximadamente 16,8 l, semelhante ao volume de líquido extracelular no ser humano. Doripenem penetra bem em vários líquidos e tecidos orgânicos, nomeadamente no tecido uterino, líquido retroperitoneal, tecido prostático, tecido vesical e urina.

### Biotransformação

O metabolismo de doripenem para um metabolito de anel aberto microbiologicamente inativo, ocorre primariamente através da desidropeptidase I. Doripenem sofre um metabolismo mediado pelo Citocromo P450 (CYP450) reduzido ou nulo. Os estudos *in vitro* determinaram que doripenem não inibe nem induz as atividades das isoformas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4.

### Eliminação

Doripenem é eliminado primariamente, sob a forma inalterada, pelos rins. A semivida de eliminação terminal plasmática média de doripenem nos jovens adultos saudáveis é de aproximadamente 1 hora, com uma depuração plasmática de 15,9 l/hora. A depuração renal média é de 10,3 l/hora. A magnitude deste valor, associada a uma redução significativa na eliminação de doripenem observada com a administração concomitante de probenecide, sugere que doripenem sofre filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção. Em jovens adultos saudáveis tratados com uma dose única de 500 mg de Doribax, 71% e 15% da dose foi recuperada na urina sob a forma de substância ativa inalterada e do metabolito de anel aberto, respetivamente. Após a administração de uma dose única de 500 mg de

doripenem marcado radioativamente em jovens adultos saudáveis, recuperou-se nas fezes menos de 1% da radioatividade total. A farmacocinética de doripenem é linear num intervalo posológico de 500 mg a 2 g quando perfundidos por via intravenosa durante 1 hora e 500 mg a 1 g quando perfundidos por via intravenosa durante 4 horas.

#### Compromisso renal

Após uma dose única de 500 mg de Doribax, a AUC de doripenem aumentou 1,6 vezes, 2,8 vezes, e 5,1 vezes nos doentes com compromisso renal ligeiro (CrCl 51-79 ml/min), moderado (CrCl 31-50 ml/min), e grave (CrCl  $\leq$  30 ml/min), respetivamente, comparativamente ao observado em voluntários saudáveis de idade equiparável com função renal normal (CrCl  $>$  80 ml/min). É esperado que a AUC do metabolito de anel aberto (doripenem-M-1) microbiologicamente inativo esteja, consideravelmente, aumentada em doentes com compromisso renal grave, comparativamente com indivíduos saudáveis. É necessário proceder ao ajuste posológico em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

É necessário proceder ao ajuste posológico de Doribax em doentes que recebem Terapêutica de Substituição Renal Contínua (ver secção 4.2). Num estudo em que se trataram 12 indivíduos com doença renal terminal, com uma dose única de doripenem de 500 mg em perfusão intravenosa de 1 hora, as exposições sistémicas de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 aumentaram em comparação com indivíduos saudáveis. As quantidades de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 removidas durante uma sessão de HVVC de 12 horas foram de aproximadamente 28% e 10% das doses, respetivamente; e durante uma sessão de HDFVVC de 12 horas foram de 21% e 8% das doses, respetivamente. As recomendações posológicas em doentes sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua foram desenvolvidas para atingir uma exposição sistémica de doripenem semelhante à dos indivíduos com função renal normal que receberam 500 mg de doripenem durante 1 hora de perfusão, de forma a manter as concentrações de doripenem acima das concentrações mínimas inibitórias de 1 mg/ml em, pelo menos, 35% do intervalo posológico, e de forma a manter a exposição de doripenem e do metabolito doripenem-M-1 abaixo da observada com uma hora de perfusão de 1 g de doripenem, a cada 8 horas, em indivíduos saudáveis. As recomendações posológicas derivaram da modelagem de dados de indivíduos com doença renal terminal sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua, e considerado potenciais aumentos na depuração não renal de carbapenemes em doentes com compromisso renal agudo comparados com doentes com compromisso renal crónico. Neste grupo de doentes o metabolito doripenem-M-1 apresentou uma eliminação lenta e o tempo de semivida (e AUC) não foi satisfatoriamente determinado. Portanto, não pode ser excluída a possibilidade da exposição observada em doentes sob Terapêutica de Substituição Renal Contínua ser mais elevada do que a estimada e, portanto, superior à exposição do metabolito observada com uma hora de perfusão de 1 g de doripenem, cada 8 horas, em indivíduos saudáveis. As consequências *in vivo* da diminuição da exposição ao metabolito são desconhecidas, assim como dados sobre a atividade farmacológica, exceto para a atividade antimicrobiana, estão em falta (ver secção 4.4). Para Terapêuticas de Substituição Renal Contínuas, se a dose de doripenem for aumentada além da dose recomendada, a exposição sistémica do metabolito doripenem-M-1 será ainda mais elevada. As consequências clínicas de tal aumento de exposição são desconhecidas.

As exposições sistémicas ao doripenem e ao metabolito doripenem-M-1 estão substancialmente aumentadas em doentes com doença renal terminal em hemodiálise, quando comparadas com as dos indivíduos saudáveis. Num estudo em que seis indivíduos com doença renal terminal, foram tratados com uma dose única de 500 mg de doripenem por perfusão intravenosa, as quantidades de doripenem e de doripenem-M-1 eliminadas durante uma sessão de hemodiálise de 4 horas foi de aproximadamente 46% e 6% das doses, respetivamente. A informação é insuficiente para fazer recomendações sobre ajustes posológicos em doentes a fazer hemodiálise intermitente ou métodos de diálise além da Terapêutica de Substituição Renal Contínua (ver secção 4.2).

#### Afeção hepática

A farmacocinética de doripenem nos doentes com afeção hepática não foi ainda devidamente avaliada. Uma vez que doripenem não parece sofrer metabolismo hepático, a farmacocinética de doripenem não deverá ser afetada pela afeção hepática.



### Idosos

O impacto da idade sobre a farmacocinética de doripenem foi avaliado em voluntários saudáveis idosos de ambos os sexos (66-84 anos de idade). A AUC de doripenem aumentou 49% nos adultos idosos, quando comparada com a dos jovens adultos. Estas alterações são principalmente atribuíveis a alterações na função renal relacionadas com a idade. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico nos doentes idosos, exceto nos casos de compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.2).

### Sexo

O efeito do sexo sobre a farmacocinética de doripenem foi avaliado em voluntários saudáveis de ambos os sexos. A AUC de doripenem foi 13% superior nas mulheres, quando comparada com os homens. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base no sexo.

### Raça

O efeito da raça sobre a farmacocinética de doripenem foi examinado por meio de uma análise da farmacocinética da população. Não se observaram quaisquer diferenças significativas na depuração média de doripenem em todos os grupos raciais e, conseqüentemente, não se recomenda qualquer ajuste posológico por raças.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade. Contudo, devido ao desenho dos estudos sobre toxicidade de dose repetida e às diferenças, em termos de farmacocinética, entre os animais e humanos, a exposição contínua nos modelos animais não foi assegurada nestes estudos.

Não se observou qualquer toxicidade reprodutiva nos estudos realizados em ratos e em coelhos. Contudo, estes estudos apresentam uma relevância limitada por terem sido realizados num contexto de administração única diária, o que resulta numa exposição inferior a 10% da duração da exposição diária em animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Não existentes.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.3.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Conservação das soluções reconstituídas: Após reconstituição com água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção, a suspensão de Doribax no frasco pode ser mantida durante até 1 hora a menos de 30°C antes de se transferir e diluir no saco de perfusão.

Após diluição no saco de, as perfusões de Doribax, conservadas à temperatura ambiente ou sob refrigeração, deverão ser completadas em conformidade com os tempos referidos no quadro que se segue:

Intervalo para completar a reconstituição, diluição e perfusão das soluções de perfusão de Doribax

Solução de perfusão	Solução armazenada à temperatura ambiente	Solução conservada no frigorífico (2°C-8°C)
cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção	12 horas	72 horas*
+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção	4 horas	24 horas*

\* Uma vez retiradas do frigorífico, as perfusões devem ser completadas no período de estabilidade à temperatura ambiente estabelecida, desde que o tempo de refrigeração total, período até atingir a temperatura ambiente e o tempo de perfusão não ultrapassem o período de estabilidade durante a refrigeração.

+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção não deve ser utilizado em perfusões superiores a 1 hora.

A estabilidade química e física durante o uso nos tempos e soluções indicados na tabela anterior encontra-se devidamente demonstrada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Quando não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante o uso e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto nos casos em que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e das soluções de perfusão, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro transparente de Tipo I, de 20 ml.

O medicamento é fornecido em caixas contendo 10 frascos.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos destinam-se a uso único.

Doribax é reconstituído e, seguidamente, rediluído antes da perfusão.

##### Preparação de uma dose de 500 mg de solução para perfusão usando o frasco para injetáveis de 500 mg

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco de 500 mg e agitar até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.
3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 500 mg de doripenem.

##### Preparação de uma dose de 250 mg de solução para perfusão usando o frasco para injetáveis de 500 mg

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco de 500 mg e agitar até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.

3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a uma saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa.
4. Remover 55 ml desta solução do saco de perfusão e eliminar. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 250 mg de doripenem.

As soluções de perfusão de Doribax variam entre soluções límpidas e incolores até soluções límpidas e ligeiramente amareladas. As variações de cor dentro da gama referida não afetam a potência do produto.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## ANEXO II

- A. **FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. **OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote:

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º - C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu dos medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Não aplicável.

### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Doribax 250 mg pó para solução para perfusão  
doripenem

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém doripenem mono-hidratado equivalente a 250 mg de doripenem.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para administração única

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Doribax 250 mg pó para perfusão  
doripenem

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de doripenem (como monohidrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

250 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via IV

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para administração única

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Doribax 500 mg pó para solução para perfusão  
doripenem

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém doripenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de doripenem.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para administração única

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Doribax 500 mg pó para perfusão  
doripenem

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de doripenem (como monohidrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

500 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via IV

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para administração única

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/467/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Doribax 250 mg pó para solução para perfusão doripenem

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Poderá ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Doribax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Doribax
3. Como utilizar Doribax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Doribax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Doribax e para que é utilizado**

Doribax contém a substância ativa doripenem. Este medicamento é um antibiótico que funciona eliminando diferentes tipos de bactérias (germes) que provocam infeções em diferentes partes do organismo.

Doribax é utilizado no tratamento de adultos nas seguintes infeções:

- Pneumonia (um tipo de infeção torácica ou pulmonar grave) que pode ser transmitida num hospital ou num local semelhante. Incluem-se as pneumonias de que possa sofrer quando estiver ligado a uma máquina que auxilie a respiração.
- Infeções complicadas da zona do abdómen (infeções abdominais).
- Infeções complicadas do aparelho urinário, incluindo infeções renais e casos que se tenham disseminado à circulação sanguínea.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Doribax**

##### **Não utilize Doribax:**

- se tem alergia ao doripenem.
- se é alérgico(a) a outros antibióticos como as penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes (que são utilizados para tratar diversas infeções) pois poderá ser igualmente alérgico a Doribax.

Não utilize este medicamento se alguma das situações atrás indicadas for aplicável ao seu caso. Em caso de dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber tratamento com Doribax.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber tratamento com Doribax se apresentar:

- Problemas renais. O seu médico poderá ter necessidade de reduzir a sua dose de Doribax.
- Diarreia. É fundamental advertir o seu médico se alguma vez apresentou diarreia sanguinolenta antes, durante ou após o seu tratamento com Doribax. Esta situação ocorre porque poderá apresentar uma doença denominada colite (inflamação intestinal). **Não tome nenhum medicamento para tratar a diarreia sem consultar primeiramente o seu médico.**
- Doenças do sistema nervoso central como acidente vascular cerebral ou história de convulsões. Têm sido reportados casos de convulsões durante o tratamento com Doribax e antibióticos que

atuam de forma similar a Doribax. Embora os antibióticos, incluindo Doribax, eliminem certas bactérias, outras bactérias e fungos poderão continuar a desenvolver-se mais que o normal. Esta situação é designada proliferação. O seu médico assistente monitorizará a proliferação e tratará essa situação em caso de necessidade.

Doribax não deve ser inalado, uma vez que causa inflamação pulmonar (pneumonite).

### **Crianças e adolescentes**

Doribax não deve ser administrado em crianças ou adolescentes (com menos de 18 anos de idade), uma vez que não há informação suficiente que garanta que Doribax possa ser utilizado em segurança em crianças ou adolescentes.

### **Outros medicamentos e Doribax**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **ácido valpróico ou valproato de sódio** (utilizado para tratar epilepsia, perturbação bipolar, enxaquecas ou esquizofrenia)
- **probenecide** (utilizado para tratar gota ou níveis elevados de ácido úrico no sangue).

O seu médico decidirá se deverá utilizar Doribax em associação com estes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Doribax:

- Caso esteja grávida ou pense que poderá ter engravidado. O seu médico decidirá se deve, ou não, utilizar Doribax
- Se está a amamentar ou se planeia amamentar. Este medicamento pode ser transmitido para o leite materno em pequenas quantidades, podendo afetar o bebé. O seu médico decidirá se deve, ou não, utilizar Doribax enquanto amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Doribax não deverá afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Doribax**

### **Que quantidade de Doribax é administrada**

- O seu médico assistente decidirá a quantidade de Doribax necessária, bem como o período de tratamento.

### **Adultos (incluindo doentes > 65 anos de idade)**

- A dose habitual é de 500 mg, de oito em oito horas. Cada dose é administrada ao longo de um período de uma a quatro horas.
- O curso do tratamento dura geralmente entre 5 e 14 dias.
- Se tiver problemas renais, o seu médico poderá baixar a sua dose de Doribax para 250 mg administrada em uma ou quatro horas a cada oito ou 12 horas.

### **Como é administrado Doribax**

- Doribax será preparado e administrado por um médico ou enfermeiro, sob a forma de injeção lenta, durante uma ou quatro horas, numa das veias (este modo de administração é denominado perfusão intravenosa).

### **Se utilizar mais Doribax do que deveria**

Sintomas de sobredosagem podem incluir erupção na pele. Caso pense que lhe possa ter sido administrado demasiado Doribax, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Se não foi administrada uma dose de Doribax**

Caso pense que possa ter sido omitida uma dose de Doribax, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É fundamental que mantenha o tratamento com Doribax pelo período considerado necessário pelo médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários graves**

**Informe o seu médico imediatamente se apresentar algum destes sintomas, uma vez que poderá necessitar de tratamento médico urgente:**

- Súbito inchaço dos lábios, face, garganta ou língua, exantema, problemas em engolir ou respirar. Poderão ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilaxia) que poderá ser potencialmente fatal.
- Reações na pele graves, com uma erupção disseminada associada a descamação da pele e bolhas na boca, olhos e nos órgãos genitais (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson).
- Diarreia com sangue, antes, durante ou após o tratamento com Doribax (*Clostridium difficile*).

##### **Outros efeitos secundários**

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de cabeça.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Erupção na pele, comichão ou urticária
- Diarreia
- Enjoo (náuseas)
- Reações na pele, no local em que a injeção (perfusão intravenosa) entra na veia (flebite)
- Infecções fúngicas (candidíases) na boca ou vagina
- Aumento do nível de algumas enzimas hepáticas no sangue.

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Redução da contagem das plaquetas do sangue, o que poderá aumentar o seu risco de ter nódoas negras e hemorragias
- Redução da contagem de glóbulos brancos, o que poderá aumentar o seu risco de infeção
- Convulsões.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **5. Como conservar Doribax**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis. Os primeiros dois números indicam o mês. Os quatro números seguintes indicam o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Doribax

- A substância ativa é o doripenem. Cada frasco para injetáveis contém doripenem monohidratado equivalente a 250 mg de doripenem.

### Qual o aspeto de Doribax e conteúdo da embalagem

Doribax é um pó cristalino branco a ligeiramente esbranquiçado-amarelado num frasco de vidro. Doribax é fornecido em embalagens de 10 frascos.

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

#### Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**Espanha**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Os frascos para injetáveis destinam-se a uso único.

Doribax é reconstituído e, seguidamente, rediluído antes da perfusão.

**Preparação de uma dose de 250 mg de solução para perfusão usando um frasco para injetáveis de 250 mg**

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco de 250 mg, agitando até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.
3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 50 ml ou 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 250 mg de doripenem.

As soluções de perfusão de Doribax variam entre soluções límpidas e incolores até soluções límpidas e ligeiramente amareladas. As variações de cor dentro da gama referida não afetam a potência do produto.

### Conservação das soluções reconstituídas

Após reconstituição com água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção, a suspensão de Doribax no frasco pode ser mantida durante até 1 hora a menos de 30°C antes de se transferir e diluir no saco de perfusão.

Após diluição no saco de perfusão, as perfusões de Doribax conservadas à temperatura ambiente ou sob refrigeração deverão ser completadas em conformidade com os tempos referidos no quadro que se segue:

### Intervalo para completar a reconstituição, diluição e perfusão das soluções de perfusão de Doribax

Solução de perfusão	Solução armazenada à temperatura ambiente	Solução conservada no frigorífico (2°C-8°C)
cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção	12 horas	72 horas*
+glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção	4 horas	24 horas*

\* Uma vez retiradas do frigorífico, as perfusões devem ser completadas no período de estabilidade à temperatura ambiente estabelecida, desde que o tempo de refrigeração total, período até atingir a temperatura ambiente e o tempo de perfusão não ultrapassem o período de estabilidade durante a refrigeração.

+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção não deve ser utilizado em perfusões superiores a 1 hora.

A estabilidade química e física durante o uso nos tempos e soluções indicados na tabela anterior encontra-se devidamente demonstrada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Quando não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante o uso e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto nos casos em que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Doribax 500 mg pó para solução para perfusão doripenem

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Poderá ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Doribax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Doribax
3. Como utilizar Doribax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Doribax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Doribax e para que é utilizado**

Doribax contém a substância ativa doripenem. Este medicamento é um antibiótico que funciona eliminando diferentes tipos de bactérias (germes) que provocam infeções em diferentes partes do organismo.

Doribax é utilizado no tratamento de adultos nas seguintes infeções:

- Pneumonia (um tipo de infeção torácica ou pulmonar grave) que pode ser transmitida num hospital ou num local semelhante. Incluem-se as pneumonias de que possa sofrer quando estiver ligado a uma máquina que auxilie a respiração.
- Infeções complicadas da zona do abdómen (infeções abdominais).
- Infeções complicadas do aparelho urinário, incluindo infeções renais e casos que se tenham disseminado à circulação sanguínea.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Doribax**

##### **Não utilize Doribax:**

- se tem alergia ao doripenem.
- se é alérgico(a) a outros antibióticos como as penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes (que são utilizados para tratar diversas infeções) pois poderá ser igualmente alérgico a Doribax.

Não utilize este medicamento se alguma das situações atrás indicadas for aplicável ao seu caso. Em caso de dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber tratamento com Doribax.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber tratamento com Doribax se apresentar:

- Problemas renais. O seu médico poderá ter necessidade de reduzir a sua dose de Doribax.
- Diarreia. É fundamental advertir o seu médico se alguma vez apresentou diarreia sanguinolenta antes, durante ou após o seu tratamento com Doribax. Esta situação ocorre porque poderá apresentar uma doença denominada colite (inflamação intestinal). **Não tome nenhum medicamento para tratar a diarreia sem consultar primeiramente o seu médico.**
- Doenças do sistema nervoso central como acidente vascular cerebral ou história de convulsões. Têm sido reportados casos de convulsões durante o tratamento com Doribax e antibióticos que

atuam de forma similar a Doribax. Embora os antibióticos, incluindo Doribax, eliminem certas bactérias, outras bactérias e fungos poderão continuar a desenvolver-se mais que o normal. Esta situação é designada proliferação. O seu médico assistente monitorizará a proliferação e tratará essa situação em caso de necessidade.

Doribax não deve ser inalado, uma vez que causa inflamação pulmonar (pneumonite).

### **Crianças e adolescentes**

Doribax não deve ser administrado em crianças ou adolescentes (com menos de 18 anos de idade), uma vez que não há informação suficiente que garanta que Doribax possa ser utilizado em segurança em crianças ou adolescentes.

### **Outros medicamentos e Doribax**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **ácido valpróico ou valproato de sódio** (utilizado para tratar epilepsia, perturbação bipolar, enxaquecas ou esquizofrenia)
- **probenecide** (utilizado para tratar gota ou níveis elevados de ácido úrico no sangue).

O seu médico decidirá se deverá utilizar Doribax em associação com estes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Doribax:

- Caso esteja grávida ou pense que poderá ter engravidado. O seu médico decidirá se deve, ou não, utilizar Doribax
- Se está a amamentar ou se planeia amamentar. Este medicamento pode ser transmitido para o leite materno em pequenas quantidades, podendo afetar o bebé. O seu médico decidirá se deve, ou não, utilizar Doribax enquanto amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Doribax não deverá afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Doribax**

### **Que quantidade de Doribax é administrada**

- O seu médico assistente decidirá a quantidade de Doribax necessária, bem como o período de tratamento.

### **Adultos (incluindo doentes > 65 anos de idade)**

- A dose habitual é de 500 mg, de oito em oito horas. Cada dose é administrada ao longo de um período de uma a quatro horas.
- O curso do tratamento dura geralmente entre 5 e 14 dias.
- Se tiver problemas renais, o seu médico poderá baixar a sua dose de Doribax para 250 mg administrada em uma ou quatro horas a cada oito ou 12 horas.

### **Como é administrado Doribax**

- Doribax será preparado e administrado por um médico ou enfermeiro, sob a forma de injeção lenta, durante uma ou quatro horas, numa das veias (este modo de administração é denominado perfusão intravenosa).

### **Se utilizar mais Doribax do que deveria**

Sintomas de sobredosagem podem incluir erupção na pele. Caso pense que lhe possa ter sido administrado demasiado Doribax, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Se não foi administrada uma dose de Doribax**



Caso pense que possa ter sido omitida uma dose de Doribax, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É fundamental que mantenha o tratamento com Doribax pelo período considerado necessário pelo médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários graves**

**Informe o seu médico imediatamente se apresentar algum destes sintomas, uma vez que poderá necessitar de tratamento médico urgente:**

- Súbito inchaço dos lábios, face, garganta ou língua, exantema, problemas em engolir ou respirar. Poderão ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilaxia) que poderá ser potencialmente fatal.
- Reações na pele graves, com uma erupção disseminada associada a descamação da pele e bolhas na boca, olhos e nos órgãos genitais (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson).
- Diarreia com sangue, antes, durante ou após o tratamento com Doribax (*Clostridium difficile*).

##### **Outros efeitos secundários**

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de cabeça.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Erupção na pele, comichão ou urticária
- Diarreia.
- Enjoo (náuseas)
- Reações na pele, no local em que a injeção (perfusão intravenosa) entra na veia (flebite)
- Infecções fúngicas (candidíases) na boca ou vagina
- Aumento do nível de algumas enzimas hepáticas no sangue.

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Redução da contagem das plaquetas do sangue, o que poderá aumentar o seu risco de ter nódoas negras e hemorragias
- Redução da contagem de glóbulos brancos, o que poderá aumentar o seu risco de infeção
- Convulsões.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **5. Como conservar Doribax**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis. Os primeiros dois números indicam o mês. Os quatro números seguintes indicam o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Doribax

- A substância ativa é o doripenem. Cada frasco para injetáveis contém doripenem monohidratado equivalente a 500 mg de doripenem.

### Qual o aspeto de Doribax e conteúdo da embalagem

Doribax é um pó cristalino branco a ligeiramente esbranquiçado-amarelado num frasco de vidro. Doribax é fornecido em embalagens de 10 frascos.

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

#### Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### Norge

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

#### Eesti

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

#### Österreich

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

#### Ελλάδα

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

#### Polska

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson&Johnson România SRL  
Tel: +40 21 2071800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Os frascos para injetáveis destinam-se a uso único.

Doribax é reconstituído e, seguidamente, rediluído antes da perfusão.

**Preparação de uma dose de 500 mg de solução para perfusão usando o frasco para injetáveis de 500 mg**

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injeção ou cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco de 500 mg, agitando até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.
3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 500 mg de doripenem.

## Preparação de uma dose de 250 mg de solução para perfusão usando um frasco para injetáveis de 500 mg

1. Adicionar 10 ml de água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ao frasco de 500 mg e agitar até formar uma suspensão.
2. Inspeccionar a suspensão visualmente para pesquisa de corpos estranhos. Nota: a suspensão não se destina à perfusão direta.
3. Retirar a suspensão utilizando uma seringa e agulha e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção e misturar até obter uma dissolução completa.
4. Remover 55 ml desta solução do saco de perfusão e eliminar. Deve-se perfundir a totalidade da solução assim obtida para administrar a dose de 250 mg de doripenem.

As soluções de perfusão de Doribax variam entre soluções límpidas e incolores até soluções límpidas e ligeiramente amareladas. As variações de cor dentro da gama referida não afetam a potência do produto.

### Conservação das soluções reconstituídas

Após reconstituição com água esterilizada para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção, a suspensão de Doribax no frasco pode ser mantida durante até 1 hora a menos de 30°C antes de se transferir e diluir no saco de perfusão.

Após diluição no saco de perfusão, as perfusões de Doribax conservadas à temperatura ambiente ou sob refrigeração deverão ser completadas em conformidade com os tempos referidos no quadro que se segue:

### Intervalo para completar a reconstituição, diluição e perfusão das soluções de perfusão de Doribax

Solução de perfusão	Solução armazenada à temperatura ambiente	Solução conservada no frigorífico (2°C-8°C)
cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção	12 horas	72 horas*
+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção	4 horas	24 horas*

\* Uma vez retiradas do frigorífico, as perfusões devem ser completadas no período de estabilidade à temperatura ambiente estabelecida, desde que o tempo de refrigeração total, período até atingir a temperatura ambiente e o tempo de perfusão não ultrapassem o período de estabilidade durante a refrigeração.

+ glucose 50 mg/ml (5%) solução para injeção não deve ser utilizado em perfusões superiores a 1 hora.

A estabilidade química e física durante o uso nos tempos e soluções indicados na tabela anterior encontra-se devidamente demonstrada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Quando não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante o uso e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto nos casos em que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.