

30 Juni 2012

SE DDL 03/2012

**Brev till hälso- och sjukvården (DHPC) –
Nya rekommendationer om dosering, behandlingstid och försiktighetsregler
vid behandling av patienter med nosokomial pneumoni med DORIBAX®
(doripenem)**

Till hälso- och sjukvårdspersonal:

Sammanfattning

- **Nya studiedata indikerar att den nu godkända doseringen på 500 mg var 8:e timme som en 1-timmes eller 4-timmars infusion inte är tillräcklig hos alla patienter med nosokomial pneumoni (NP).**
- **En dos med doripenem på 1 g var 8:e timme infunderad som en 4-timmars infusion kan övervägas vid behandling av NP (inklusive ventilatorassocierad pneumoni - VAP) hos patienter med kreatininclearance \geq 150 ml/min och/eller vid infektioner med non-fermentativa gramnegativa patogener.**
- **En behandlingstid på 10-14 dagar krävs vanligen hos patienter med NP, inklusive VAP.**

Innehållet i detta brev är framtaget i överenskommelse med Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för läkemedel för humant bruk (the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)).

Ytterligare information

DORIBAX® behandlingsrekommendation på 500 mg var 8:e timme som en 1-timmes eller 4-timmars infusion vid behandling av patienter med NP (inklusive VAP) baseras på två pivotala kliniska studier i fas 3, och data från dessa var inkluderade i den initiala läkemedelsansökan för marknads godkännande.

Senare data från en studie (DORINOS3008) av 233 patienter med sent debuterande VAP kunde inte visa likvärdig effekt (non-inferiority) mellan en 7-dagars behandling med doripenem (1 g var 8:e timme som en 4-timmars infusion) jämfört med en 10-dagars behandling med imipenem/cilastatin (1 g var 8:e timme som en 1-timmes infusion).

Dessutom hade patienterna möjlighet att få specificerade tilläggsbehandlingar. Studien avbröts i förtid på rekommendation av en oberoende säkerhetskommitté. Det kliniska behandlingssvaret vid slutet av behandlingsbesöken på dag 10 var numeriskt lägre för patienter i doripenem-armen i den primära mikrobiologiska *intent to treat* (MITT)-analysen (45,6 % jämfört med 56,8 %, 95 % CI: -26,3%; 3,8 %) och i den co-primära mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)-analysen (49,1 % [28/57] jämfört med 66,1 % [39/59]), 95 % CI: -34,7 %; 0,8 %). Den totala 28 dagars-mortaliteten av alla orsaker var numeriskt högre för doripenem-behandlade patienter i MITT-analysgruppen (21,5 % jämfört med 14,8 %, 95 % CI: -5,0 %; 18,5 %). Skillnaden i det kliniska behandlingssvaret mellan doripenem jämfört med imipenem/cilastatin var större hos patienter med APACHE score > 15 (16/45 [36%] jämfört med 23/46 [50 %]) och hos patienter infekterade med *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] jämfört med 6/10 [60 %]).

Detaljerade analyser av data från alla doripenemstudier av patienter med VAP och omfattande klinisk erfarenhet av behandling med karbapenemer av den här patientgruppen liksom internationella riktlinjer indikerar att den korta, fasta behandlingstiden med DORIBAX[®] var en stor bidragande orsak till ett sämre resultat för doripenemgruppen i DORINOS3008.

Baserat på resultaten från DORINOS3008, ytterliggare fas 1 och 2 studier med 1 g dosering, och de 2 pivotala fas 3-studierna med 500 mg, så har behandlingsrekommendationerna för DORIBAX[®] uppdaterats enligt följande:

- Vanlig behandlingstid för patienter med NP (inklusive VAP) är 10 to 14 dagar och är ofta i det övre intervallet för patienter infekterade med non-fermentativa gramnegativa patogener (såsom *Pseudomonas spp.* och *Acinetobacter spp.*).
- Baserat på PK/PD-samband och säkerhetsdata från ungefär 500 patienter, kan 1 g doripenem administrerat var 8:e timme som en 4-timmars infusion övervägas vid behandling av patienter med NP (inklusive VAP), i följande fall:
 - ökad njurclearance (särskilt de med kreatininclearance (CrCl) ≥ 150 ml/min)
 - infektioner med non-fermentativa gramnegativa patogener
- Valet av doripenem för att behandla en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten i att använda ett karbapenem-antibiotikum baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken för att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.
- Val av antibiotikum och dos bör ske efter noggrant övervägande vid behandling av patienter med sent debuterande VAP (> 5 dagar sjukhusvistelse) och i andra fall av NP där patogener med nedsatt känslighet kan misstänkas eller bekräftas, såsom *Pseudomonas spp.* och *Acinetobacter spp.*
- Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat vid misstänkt eller bekräftad inblandning av *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner i de godkända indikationerna.

CHMP har föreslagit Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) att se över brytpunkten för resistensutveckling för DORIBAX®.

Rapportering av biverkningar


Hälso- och sjukvårdspersonal ska rapportera alla misstänkta biverkningar vid behandling med DORIBAX® till Läkemedelsverket (blanketter och adresser hittas på www.lakemedelsverket.se).

Ytterligare information

Om Du har ytterligare frågor, tveka inte att kontakta Janssens avdelning för medicinsk information, MICS (Medical Information and Customer Services). Tel.nr: 08-626 50 00 (växelnummer, be att få tala med "medicinsk information" så kopplas du rätt).

Med vänliga hälsningar,

JANSSEN-CILAG AB



Mikael Själin
Nordic Medical Affairs Director