

Warszawa, dn. 5.07.2012

Komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej w sprawie nowych zaleceń dotyczących dawkowania, czasu terapii oraz ostrzeżeń odnoszących się do leczenia produktem DORIBAX® (dorypenem) pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc

Szanowni Państwo,

Streszczenie

- Ostatnie dane z badań wskazują, że obecnie zarejestrowane dawkowanie produktu leczniczego DORIBAX® (dorypenem) 500 mg podawane co 8 godzin w infuzji trwającej 1 lub 4 godziny nie jest wystarczające dla wszystkich pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (*nosocomial pneumonia*, NP).
- U pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (w tym z respiratorowym zapaleniem płuc, ang. *ventilator associated pneumonia* - VAP) z klirensiem kreatyniny [CrCl] ≥ 150 ml/min i/lub z zakażeniami niefermentującymi gram-ujemnymi patogenami można rozważyć podawanie dorypenemu w dawce 1 g co 8 godzin w infuzji trwającej 4 godziny
- Czas terapii u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (w tym z respiratorowym zapaleniem płuc) wynosi zazwyczaj 10 do 14 dni

Niniejszy komunikat został potwierdzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji Leków.

Dalsze informacje

Zalecenia dotyczące podawania produktu leczniczego Doribax u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (w tym z respiratorowym zapaleniem płuc) w dawce 500 mg co 8 godzin w infuzji trwającej 1 lub 4 godziny oparte są na wynikach dwóch podstawowych badań klinicznych III fazy, wyniki te były dołączone do wniosku o wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ostatnio prowadzone badanie (DORINOS3008) z udziałem 233 pacjentów z późno rozwijającym się respiratorowym zapaleniem płuc nie osiągnęło zakładanego wyniku *non-inferiority* dla badanej 7-dniowej terapii dorypenemem (1 gram co 8 godzin w 4-godzinnej infuzji) w porównaniu z 10-dniową terapią imipenemem /cilastatyną (1 gram każdej substancji co 8 godzin w 1-godzinnej infuzji).

Ponadto pacjenci mogli otrzymywać leczenie dodatkowe. Badanie wcześniej przerwano w oparciu o zalecenia niezależnej komisji oceniającej dane. Odsetki wyleczeń klinicznych w 10. dniu (ostatnim dniu leczenia) były liczbowo niższe w grupie otrzymującej dorypenem w podstawowej analizie, zgodnie z intencją leczenia mikrobiologicznego (ang.: *microbiological intent to treat*, MITT*) (45,6% vs 56,8%; 95% CI: 26,3%; 3,8%) oraz w równorzędnej podstawowej ocenie mikrobiologicznej (ang.: *microbiologically evaluable*, ME**) (49,1% [28/57]

vs 66,1% [39/59]); 95% CI 34,7%; 0,8%). Całkowity 28 dniowy odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był liczbowo większy u osób przyjmujących dorypenem w zestawie analiz MITT (21,5% vs 14,8%; 95% CI: 5,0%; 18,5%).

* eradykacja bakterii stanowiła jeden z ocenianych punktów końcowych badania

** szczegółowa metodologia analiz opisana w protokole badania, mająca za podstawę ocenę przypadków pacjentów spełniających wszystkie kryteria zaliczające ich do badań, a nie posiadających żadnych cech wykluczających; spełniających warunki uczestniczenia w badaniach randomizowanych, zgodnie z zasadą terapeutyczną mówiącą, że nie opuszczono więcej niż jedną dawkę podczas leczenia

Różnica w odsetku wyleczeń klinicznych pomiędzy dorypenemem a imipenemem /cilastatyną była większa u pacjentów z punktacją skali APACHE II > 15 (16/45 [36%] vs 23/46 [50%]) oraz u pacjentów z infekcją *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] vs 6/10 [60%]).

Szczegółowe analizy danych ze wszystkich badań dorypenemu u pacjentów z respiratorowym zapaleniem płuc i szerokie doświadczenie kliniczne dotyczące zastosowania karbapenemów w tej grupie pacjentów, jak również wytyczne międzynarodowe wskazują, że stały krótki czas terapii produktem DORIBAX był głównym czynnikiem uzyskania gorszych rezultatów w grupie przyjmującej dorypenem w badaniu DORINOS3008.

W oparciu o wyniki badania DORINOS3008, dodatkowych badań I i II fazy z zastosowaniem dawki 1 g, oraz 2 podstawowych badań III fazy z zastosowaniem dawki 500 mg, zalecenia stosowania produktu DORIBAX zostały zaktualizowane w następujący sposób:

- czas leczenia u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (w tym z respiratorowym zapaleniem płuc) wynosi zazwyczaj 10 do 14 dni i często pacjenci z zakażeniami niefermentującymi patogenami gram-ujemnymi (np.: *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.*);wymagają leczenia przez okres bliższy górnej granicy tego przedziału czasu terapii.
- bazując na danych dotyczących PK/PD i w wyniku oceny danych dotyczących bezpieczeństwa u blisko 500 pacjentów, wynika, że można rozważyć podawanie produktu DORIBAX w dawce 1 g co 8 godzin w infuzji trwającej 4 godziny u pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc (w tym z respiratorowym zapaleniem płuc), w następujących przypadkach:
 - zwiększony klirens nerkowy (szczególnie pacjenci z klirensiem kreatyniny [CrCl] ≥150 ml/min)
 - zakażenia niefermentującymi patogenami gram-ujemnymi;
- przy wyborze dorypenemu dla konkretnego pacjenta należy rozważyć celowość zastosowania leku z grupy karbapenemów, biorąc pod uwagę takie czynniki jak: stopień nasilenia infekcji, prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko zastosowania w zakażeniu bakteriami opornymi na karbapenemy;
- należy zachować ostrożność przy wyborze antybiotyku i dawki w leczeniu pacjentów z późno rozwijającym się respiratorowym zapaleniem płuc (>5 dni hospitalizacji) i w innych przypadkach wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc, gdy podejrzewa się lub potwierdzona jest obecność patogenów o zmniejszonej wrażliwości takich jak *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.*;

- gdy podejrzewa się lub potwierdzona jest infekcja *Pseudomonas aeruginosa*, wskazane może być jednocześnie zastosowanie aminoglikozydów w zatwierdzonych dla nich wskazaniach,

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków zwrócił się do Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*;) o ocenę punktów granicznych oporności produktu DORIBAX.

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa
Agnieszka Szymchel
Tel: +48 22 237 63 06
Fax: +48 22 237 60 37
aszymche@its.jnj.com

lub do
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
ul. Żąbkowska 41
03-736 Warszawa
Tel. (22) 492 13 01
Faks: (22) 492 13 09

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny na stronie:

<http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>

Należy zgłaszać każde podejrzenie działania niepożądanego związanego ze stosowaniem produktu DORIBAX.

Dodatkowe informacje

W razie dodatkowych pytań, proszę skontaktować się z ww. przedstawicielem firmy.

Z wyrazami szacunku,



Przemysław Bocheński
Dyrektor ds. Medycznych

Załączniki:

1. Zaktualizowana charakterystyka produktu leczniczego Doribax