



11. Juli 2012

## WICHTIGE ARZNEIMITTELINFORMATION FÜR ÄRZTE UND APOTHEKER

### **Neue Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung, Behandlungsdauer und Vorsichtsmaßnahmen bei der Therapie von Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie mit DORIBAX® (Doripenem)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

#### **Zusammenfassung**

- **Kürzlich durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die derzeit zugelassene Dosierung von 500 mg alle 8 Stunden als 1- oder 4-stündige Infusion nicht für alle Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NP) ausreicht**
- **Eine Doripenem Dosierung von 1 g alle 8 h als 4-stündige Infusion sollte für die Behandlung von NP (einschließlich Beatmungspneumonien (VAP)) bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 150$  ml/min und/oder Infektionen mit nichtfermentierenden, gramnegativen Erregern in Betracht gezogen werden**
- **Üblicherweise ist eine Therapiedauer von 10 bis 14 Tagen für Patienten mit NP, einschließlich VAP, erforderlich**

Diese Mitteilung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) befürwortet.

#### **Weitere Informationen**

Die DORIBAX® Dosierungsempfehlungen von 500 mg alle 8 Stunden als 1- oder 4-stündige Infusion für die Behandlung von Patienten mit NP (einschließlich VAP) basieren auf 2 pivotalen Phase-III-Studien, deren Daten Bestandteil des initialen Zulassungsantrags waren.

Kürzlich konnte eine Studie (DORINOS3008) mit 233 Patienten mit spät einsetzender beatmungs-assoziiertes Pneumonie keine Nicht-Unterlegenheit von einer 7-Tage-Anwendung von



Doripenem (1 g alle 8 Stunden als 4-stündige Infusion) verglichen mit einer 10-Tage-Anwendung von Imipenem/Cilastatin (1 g alle 8 Stunden als 1-stündige Infusion) zeigen. Zusätzlich durften die Patienten spezifische Adjunktivtherapien erhalten. Die Studie wurde auf Empfehlung eines unabhängigen Monitoring-Komitees vorzeitig abgebrochen. Die klinische Heilungsrate an Tag 10 war numerisch niedriger bei Patienten im Doripenem-Arm der primären mikrobiologischen Intent-to-treat (MITT)-Analysegruppe (45,6% versus 56,8%; 95% KI: -26,3%; 3,8%) und der co-primären mikrobiologisch auswertbaren (ME, mikrobiologisch evaluierbar)-Analysegruppe (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95% KI -34,7%; 0,8%). Die Gesamtmortalität nach 28 Tagen war numerisch höher für Doripenem-behandelte Patienten in der MITT-Analysegruppe (21,5% versus 14,8%; 95% KI: -5,0%; 18,5%). Die Differenz der klinischen Heilungsrate zwischen Doripenem versus Imipenem/Cilastatin war höher bei Patienten mit APACHE II score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) und bei Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

Detaillierte Datenanalysen aller Studien zu Doripenem bei Patienten mit VAP, die umfassende klinische Erfahrung mit Carbapenemen bei der Behandlung dieser Patientengruppe sowie internationale Leitlinien deuten darauf hin, dass die vorgegebene kurze Behandlungsdauer mit DORIBAX<sup>®</sup> wesentlich zur Unterlegenheit der Ergebnisse in der Doripenem-Gruppe von DORINOS3008 beigetragen hat.

Basierend auf den Ergebnissen von DORINOS3008, zusätzlicher Studien der Phase I und II mit Dosierungen von 1 g und der beiden pivotalen Phase III- Studien mit 500 mg wurde die Verschreibungsinformation für DORIBAX<sup>®</sup> überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass

- die übliche Behandlungsdauer für Patienten mit NP (einschließlich VAP) 10 bis 14 Tage beträgt und sich für Patienten, die mit nichtfermentierenden, gramnegativen Erregern (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) infiziert sind, häufig im oberen Bereich bewegt.
- Basierend auf PK/PD Modeling und Sicherheitsdaten von annähernd 500 Patienten sollte 1 g Doripenem alle 8 Stunden, als 4-stündige Infusion verabreicht, zur Behandlung von Patienten mit NP (einschließlich VAP) in Betracht gezogen werden in folgenden Situationen:
  - erhöhte Kreatinin-Clearance (insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 150$  ml/min)
  - Infektionen mit nichtfermentierenden gramnegativen Erregern
- Bei der Wahl von Doripenem zur Behandlung einzelner Patienten ist Vorsicht geboten. Es muss anhand verschiedener Faktoren wie Schweregrad der Infektion, Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete Antibiotika und dem Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob die Therapie mit einem Antibiotikum vom Carbapenem-Typ angemessen ist.



- Vorsicht ist geboten bei der Auswahl eines Antibiotikums sowie seiner Dosierung zur Behandlung von Patienten mit einer *late-onset VAP* (> 5 Tage Krankenhausaufenthalt) und in anderen Fällen von NP, bei denen der Verdacht auf oder eine gesicherte Infektion mit Erregern reduzierter Empfindlichkeit (wie *Pseudomonas* und *Acinetobacter* spp.) besteht.
- Die gleichzeitige Behandlung mit einem Aminoglykosid kann angezeigt sein, wenn in den zugelassenen Indikationen der Verdacht auf oder eine gesicherte Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* besteht.

Der CHMP hat den EUCAST-Ausschuss (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) aufgefordert, den Resistenzgrenzwert für DORIBAX® zu prüfen.

#### **Berichte über Nebenwirkungen:**

Bitte melden Sie jeden Fall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (auch Verdachtsfälle) einschließlich Produktbeanstandungen an:

Janssen-Cilag GmbH, Abt. Arzneimittelsicherheit, Johnson & Johnson Platz 1,  
41470 Neuss. Tel: 02137-955-432, Fax: 02137-955-729.  
E-Mail: PVGer@its.jnj.com, Internet: www.janssen-cilag.de.

oder alternativ an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,  
53175 Bonn, Fax: 0228 / 99 307-5207, oder elektronisch über das Internet:  
www.bfarm.de – Pharmakovigilanz – Formulare.

Bei weiteren Fragen steht Ihnen unser Info-Service unter der Telefonnummer  
02137 – 955 – 955 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
JANSSEN-CILAG GmbH

Dr. med. Thomas Stark  
Director Medical & Scientific Affairs

Dr. med. Swantje Rielke  
Stufenplanbeauftragte