

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Janssen-Cilag NV/SA

Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse



Beerse, 12 juli 2012

Ons kenmerk: dhpcedoribax/DJZ/ksa 9470

Betreft: Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars - Nieuwe aanbevelingen over de dosering, duur en voorzorgsmaatregelen bij de behandeling van patiënten met nosocomiale pneumonie met DORIBAX® (doripenem)

Geachte dokter,
Geachte apotheker,

Samenvatting

- **Recente onderzoeksgegevens wijzen erop dat de huidig goedgekeurde dosis van 500 mg om de 8 uur als infuus van 1 uur of van 4 uur niet bij alle patiënten met nosocomiale pneumonie (NP) volstaat.**
- **Een dosis doripenem van 1 g om de 8 uur, via een infuus van 4 uur, kan worden overwogen bij de behandeling van NP (waaronder ventilatie-geassocieerde pneumonie - VAP) bij patiënten met een creatinineklaring \geq 150 ml/min en/of infecties met niet-fermenterende gram-negatieve pathogenen.**
- **De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 10-14 dagen voor patiënten met NP, waaronder VAP.**

Deze brief is goedgekeurd door het CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), het wetenschappelijke comité van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Verdere informatie

De doseringsaanbevelingen van DORIBAX® van 500 mg om de 8 uur als een infuus van 1 uur of 4 uur voor de behandeling van patiënten met NP (inclusief VAP) zijn gebaseerd op twee cruciale fase III klinische studies, de gegevens uit deze studies zijn opgenomen in de initiële aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen.

Onlangs faalde een studie (DORINOS3008) met 233 patiënten met laattijdig begonnen VAP om de non-inferioriteit van een behandeling aan te tonen bestaande uit een vaste 7-daagse kuur met doripenem (1 gram iedere 8 uur via infusie gedurende 4 uur) in vergelijking met een vaste 10-daagse kuur met imipenem/cilastatine (1 gram iedere 8 uur via infusie gedurende 1 uur). Bovendien was het toegestaan dat patiënten specifieke adjuvante therapieën kregen. De studie werd vroegtijdig gestopt op aanbeveling van een onafhankelijk comité ter toezicht van de gegevens. Het percentage klinische genezing op het einde van het behandelingsbezoek op dag 10 was numeriek lager voor de personen in de doripenem-arm van de primaire microbiologische intent-to-treat (MITT)-analyse (45,6% versus 56,8%; 95%-BI: -26,3%; 3,8%) en van de co-primaire microbiologisch evalueerbare (ME)-analyse (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); 95%-BI: -34,7%; 0,8%). Het algehele mortaliteitscijfer, alle oorzaken gecombineerd, was na 28 dagen in de MITT-analyse numeriek hoger voor personen behandeld met doripenem (21,5% versus 14,8%; 95%-BI: -5,0%; 18,5%). Het verschil in percentage klinische genezing tussen doripenem en imipenem/cilastatine was groter bij patiënten met een APACHE II score > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) en bij patiënten geïnfecteerd met *Pseudomonas aeruginosa* (7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

Gedetailleerde analyse van de gegevens uit alle studies met doripenem bij patiënten met VAP, uitgebreide klinische ervaring met behandeling met carbapenem in deze patiëntengroep en internationale richtlijnen wijzen erop dat de vaste, korte duur van de behandeling met DORIBAX® in belangrijke mate bijdroeg aan de inferieure resultaten in de doripenem-groep in studie DORINOS3008.

Op basis van de resultaten van DORINOS3008, aanvullende fase I- en II-studies met een dosis van 1 g en de twee cruciale fase III-studies met 500 mg, is de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor DORIBAX® aangepast om de volgende punten onder de aandacht te brengen:

- De gebruikelijke behandelingsduur voor patiënten met NP (waaronder VAP) bedraagt 10 tot 14 dagen en ligt voor patiënten geïnfecteerd met niet-fermenterende gram-negatieve pathogenen (zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.) vaak in de bovengrens.
- Op basis van de gegevens uit PK/PD modellen en veiligheidsgegevens van ongeveer 500 personen kan 1 g doripenem, iedere 8 uur toegediend als een 4 uur durend infuus, in de volgende gevallen worden overwogen bij de behandeling van patiënten met NP (met inbegrip van VAP):
 - bij verhoogde renale klaring (voornamelijk bij deze met een creatinineklaring (CrCl) \geq 150 ml/min);
 - infecties door niet-fermenterende gram-negatieve pathogenen.

- Voorzichtigheid is geboden bij het maken van de keuze om een individuele patiënt met doripenem te behandelen; men dient rekening te houden met de geschiktheid van het gebruik van een antibacterieel middel met doripenem, gebaseerd op factoren zoals de ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.
- Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van het antibacterieel middel en de dosis bij de behandeling van patiënten met laattijdig begonnen VAP (> 5 dagen hospitalisatie) en bij andere NP-gevallen waar pathogenen met een verlaagde gevoeligheid worden vermoed of bevestigd, zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp.
- Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan aangewezen zijn wanneer *Pseudomonas aeruginosa* infecties vermoed worden of hun betrokkenheid bewezen is binnen de goedgekeurde indicaties.

De CHMP heeft de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) uitgenodigd om de drempelwaarde voor resistentie voor DORIBAX® te herzien.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht vermoede bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van DORIBAX® te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan Gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Vermoede bijwerkingen kunnen ook aan het Janssen Customer Service Center gemeld worden via telefoonnummer 0800-93 377 of via janssen@jacbe.jnj.com.

Verdere informatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot DORIBAX®, kunt u contact opnemen met ons Customer Service Center, rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 0800-93 377 of via janssen@jacbe.jnj.com.

Hoogachtend,



D-J. Zweers, arts
medisch directeur Benelux