

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ  
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Luglio 2012

**Comunicazione diretta agli operatori sanitari  
Nuove raccomandazioni sul dosaggio, la durata e le precauzioni per il trattamento  
con DORIBAX® (doripenem) dei pazienti affetti da Polmonite Nosocomiale**

Egregio Operatore Sanitario:

**In sintesi:**

- **Dati forniti da recenti studi indicano che la posologia di Doribax attualmente approvata di 500 mg ogni 8 ore con infusione di 1-4 ore non è sufficiente in tutti i pazienti affetti da polmonite nosocomiale (NP).**
- **Può essere presa in considerazione una dose di doripenem di 1 g ogni 8 ore somministrata con un'infusione della durata di 4-ore quando si sta trattando NP (inclusa polmonite associata a ventilazione - VAP) in pazienti con una *clearance* della creatinina  $\geq 150$  ml/min e/o infezioni causate da batteri gram negativi non fermentanti**
- **È solitamente richiesto un trattamento della durata di 10-14 giorni nei pazienti con NP, inclusa VAP.**

Questa comunicazione è stata approvata dal Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP).

**Ulteriori informazioni**

Le raccomandazioni sul dosaggio di DORIBAX® di 500 mg ogni 8 ore con una infusione della durata di 1-4 ore per il trattamento dei pazienti con NP (inclusa VAP) sono basate su due studi clinici pivotal di Fase 3. I dati di tali studi erano inclusi nella domanda iniziale dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Di recente uno studio clinico (DORINOS3008) su 233 pazienti con VAP ad esordio tardivo non è riuscito a dimostrare la non inferiorità del trattamento sperimentale di 7 giorni con doripenem (1 g ogni 8 ore con infusione della durata di 4 ore) rispetto a un trattamento fisso di 10 giorni con imipenem/cilastatina (1 g ogni 8 ore in infusione della durata di 1 ora). Inoltre, i pazienti erano autorizzati a ricevere terapie aggiuntive specifiche. Lo studio è stato interrotto precocemente sulla base delle raccomandazioni di un comitato indipendente di monitoraggio dei dati. Il tasso di guarigione clinica alla visita di fine trattamento al giorno 10 era numericamente inferiore per i soggetti nel braccio doripenem nell'analisi primaria microbiologica *intent-to-treat* (MITT) (45,6% verso 56,8%; 95% IC: -26,3%; 3,8%) e nelle analisi co-primarie microbiologicamente valutabili (ME) (49,1% [28/57] verso 66,1% [39/59]); 95% IC -34,7%; 0,8%). Il tasso di mortalità complessivo per tutte le cause a 28 giorni era numericamente maggiore nei soggetti trattati con doripenem nell'analisi MITT (21,5% verso 14,8%; 95% IC: -5,0%; 18,5%).

La differenza nel tasso di guarigione clinica tra doripenem verso imipenem/cilastatina era maggiore in pazienti con punteggio APACHE II > 15 (16/45 [36%] verso 23/46 [50%]) ed in pazienti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] verso 6/10 [60%]).

Da analisi dettagliate dei dati provenienti da tutti gli studi clinici condotti con doripenem in pazienti con VAP e da una ampia esperienza clinica del trattamento con carbapanemi in questo gruppo di pazienti, così come dalle linee guida internazionali, viene indicato che la durata fissa e breve del trattamento con DORIBAX® è stata un fattore importante che ha contribuito al risultato peggiore nel gruppo doripenem rispetto al farmaco di riferimento nello studio DORINOS3008.

- Sulla base dei risultati derivati dalla studio DORINOS3008, in aggiunta agli studi di Fase 1 e 2 con il dosaggio di 1 g, e i due studi pivotal di Fase 3 a 500 mg, sono state aggiornate le informazioni sulla prescrizione di DORIBAX® per riportare che: la durata abituale del trattamento per i pazienti con NP (inclusa VAP) va dai 10 ai 14 giorni ed è di solito nel limite superiore per i pazienti affetti da infezioni sostenute da patogeni gram negativi non fermentanti (ad es. *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*).
- sulla base di modelli PK/PD e sui dati di sicurezza in circa 500 soggetti, la dose di 1 g di doripenem somministrata ogni 8 ore con una infusione della durata di 4 ore può essere presa in considerazione per i pazienti con NP (inclusa VAP) nei casi seguenti:
  - *clearance* renale aumentata (in particolare quelli con *clearance* della creatinina (CrCl)  $\geq 150$  ml/min)
  - infezioni sostenute da patogeni gram negativi non fermentanti.
- Si consiglia cautela quando si sceglie di trattare con doripenem un singolo paziente e si deve tener conto dell'appropriatezza dell'uso di un agente antibatterico carbapanemico sulla base di fattori come la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenze ad altri agenti antibatterici e il rischio di selezionare batteri carbapanemici-resistenti.
- La scelta dell'antibiotico e della dose deve essere effettuata con cautela quando vengono trattati pazienti con VAP ad esordio tardivo (> 5 giorni di ospedalizzazione) e in altri casi di NP in cui si sospetta o vi è conferma di una sensibilità diminuita degli agenti patogeni, come *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*
- Può essere indicato l'uso concomitante di un aminoglicoside quando sono sospettate o confermate infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nelle indicazioni approvate

Il CHMP ha invitato il Comitato Europeo per i Test di Suscettibilità Antimicrobica (EUCAST) a rivedere il *breakpoint* di resistenza di DORIBAX®.

Il contenuto di questa Nota Informativa è stato condiviso con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

**Richiamo alla segnalazione**

Gli operatori sanitari devono riportare qualsiasi sospetta reazione avversa associata all'uso di DORIBAX® in accordo alle raccomandazioni nazionali di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**