

Ex.mo(a) Sr.(a) Diretor(a) dos
Serviços Farmacêuticos

Queluz de Baixo, 11 de julho de 2012

ASSUNTO: COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Novas recomendações relativas a posologia, duração e precauções no
tratamento de pneumonia nosocomial com DORIBAX® (DORIPENEM)

Ex.mo(a) Sr.(a) Dr.(a),

Resumo

- Dados recentes de um estudo indicam que a posologia atualmente aprovada de 500 mg de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, não é suficiente para o tratamento de todos os doentes com pneumonia nosocomial (PN).
- A posologia de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, poderá ser considerado no tratamento da PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) e/ou em infeções por bactérias *Gram-negativo* não fermentadoras.
- A duração habitualmente necessária para o tratamento de doentes com PN, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias.

Esta comunicação foi acordada com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e com o INFARMED, I.P..

Informações adicionais

As recomendações posológicas aprovadas de DORIBAX® (doripenem) – 500 mg, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas – para o tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) basearam-se em dois estudos clínicos de fase III, cujos dados foram incluídos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) inicial.

Recentemente, os resultados de um estudo (DORINOS3008), envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador de início tardio, não demonstraram a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão durante de 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 1 hora). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas

específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base na recomendação de um comité independente de monitorização dos dados. A taxa de cura clínica no fim do tratamento (ao dia 10) foi numericamente inferior nos doentes incluídos no braço do doripenem com intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: - 26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável co-primária (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95%: - 34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas, aos 28 dias, foi numericamente superior nos doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: - 5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatina foi superior nos doentes com pontuação APACHE II > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e nos doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

A análise detalhada dos dados de todos os estudos com doripenem em doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador e a extensa experiência clínica no tratamento deste grupo de doentes com carbapenem, bem como as normas orientadoras internacionais, indicam que a curta duração do tratamento com DORIBAX® contribuiu para o resultado inferior do grupo de doripenem no estudo DORINOS3008.

Com base nos resultados do estudo DORINOS3008, de dois estudos adicionais de fase I e II com a dose de 1 g e de dois estudos de fase III com a dose de 500 mg, a informação relativa à prescrição de DORIBAX® foi atualizada para refletir o seguinte:

- A duração habitual do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias; em doentes infetados com bactérias Gram-negativo não fermentadoras (tal como, *Pseudomonas aeruginosa* spp. e *Acinetobacter* spp.) o tratamento recomendado deve ser de 14 dias.
- Com base em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e dados de segurança de 500 doentes, pode considerar-se a administração de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, no tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador), nas seguintes circunstâncias:
 - em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min),
 - infeções por bactérias Gram-negativo não fermentadoras.
- A escolha de doripenem para tratar um doente individual deve ser cuidadosa e ter em conta a adequação da utilização do agente antibacteriano carbapenem, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e o risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenem.
- Recomenda-se precaução na escolha e na dose do antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador com início tardio (hospitalização > 5 dias)

- e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação da existência de bactérias com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*.
- O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1 do RCM).

O CHMP solicitou ao Comité Europeu para o Teste à Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST), a revisão do *breakpoint* de resistência ao DORIBAX®.

Contactos para a notificação de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de DORIBAX® ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou à Unidade de Farmacovigilância da Janssen, através dos seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Janssen:

Tel: 21 436 9272/ 21 436 8835

Fax: 21 434 30 28

E-mail: farmacovigilancia_janssen@its.jnj.com

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Na eventualidade de ter alguma questão adicional, por favor, não hesite em entrar em contacto com o nosso Departamento de Serviço de Informação Médica, através dos seguintes números de telefone: 21 436 9272 / 21 436 8835.

Agradecendo a atenção dispensada, despedimo-nos com os melhores cumprimentos.

Atenciosamente,



José Antunes

Director Médico

Ex.mo(a) Sr.(a) Diretor(a) do
Serviço de Pneumologia

Queluz de Baixo, 11 de julho de 2012

ASSUNTO: COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Novas recomendações relativas a posologia, duração e precauções no
tratamento de pneumonia nosocomial com DORIBAX® (DORIPENEM)

Ex.mo(a) Sr.(a) Dr.(a),

Resumo

- Dados recentes de um estudo indicam que a posologia atualmente aprovada de 500 mg de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, não é suficiente para o tratamento de todos os doentes com pneumonia nosocomial (PN).
- A posologia de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, poderá ser considerado no tratamento da PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) e/ou em infeções por bactérias *Gram-negativo* não fermentadoras.
- A duração habitualmente necessária para o tratamento de doentes com PN, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias.

Esta comunicação foi acordada com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e com o INFARMED, I.P..

Informações adicionais

As recomendações posológicas aprovadas de DORIBAX® (doripenem) – 500 mg, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas – para o tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) basearam-se em dois estudos clínicos de fase III, cujos dados foram incluídos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) inicial.

Recentemente, os resultados de um estudo (DORINOS3008), envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador de início tardio, não demonstraram a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão durante de 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 1 hora). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas

específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base na recomendação de um comitê independente de monitorização dos dados. A taxa de cura clínica no fim do tratamento (ao dia 10) foi numericamente inferior nos doentes incluídos no braço do doripenem com intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: - 26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável co-primária (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95%: - 34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas, aos 28 dias, foi numericamente superior nos doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: - 5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatina foi superior nos doentes com pontuação APACHE II > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e nos doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

A análise detalhada dos dados de todos os estudos com doripenem em doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador e a extensa experiência clínica no tratamento deste grupo de doentes com carbapenem, bem como as normas orientadoras internacionais, indicam que a curta duração do tratamento com DORIBAX® contribuiu para o resultado inferior do grupo de doripenem no estudo DORINOS3008.

Com base nos resultados do estudo DORINOS3008, de dois estudos adicionais de fase I e II com a dose de 1 g e de dois estudos de fase III com a dose de 500 mg, a informação relativa à prescrição de DORIBAX® foi atualizada para refletir o seguinte:

- A duração habitual do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias; em doentes infetados com bactérias Gram-negativo não fermentadoras (tal como, *Pseudomonas aeruginosa* spp. e *Acinetobacter* spp.) o tratamento recomendado deve ser de 14 dias.
- Com base em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e dados de segurança de 500 doentes, pode considerar-se a administração de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, no tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador), nas seguintes circunstâncias:
 - em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min),
 - infeções por bactérias Gram-negativo não fermentadoras.
- A escolha de doripenem para tratar um doente individual deve ser cuidadosa e ter em conta a adequação da utilização do agente antibacteriano carbapenem, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e o risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenem.
- Recomenda-se precaução na escolha e na dose do antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador com início tardio (hospitalização > 5 dias)

- e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação da existência de bactérias com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*.
- O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1 do RCM).

O CHMP solicitou ao Comité Europeu para o Teste à Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST), a revisão do *breakpoint* de resistência ao DORIBAX®.

Contactos para a notificação de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de DORIBAX® ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou à Unidade de Farmacovigilância da Janssen, através dos seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Janssen:

Tel: 21 436 9272/ 21 436 8835

Fax: 21 434 30 28

E-mail: farmacovigilancia_janssen@its.inj.com

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Na eventualidade de ter alguma questão adicional, por favor, não hesite em entrar em contacto com o nosso Departamento de Serviço de Informação Médica, através dos seguintes números de telefone: 21 436 9272 / 21 436 8835.

Agradecendo a atenção dispensada, despedimo-nos com os melhores cumprimentos.

Atenciosamente,



José Antunes

Director Médico

Ex.mo(a) Sr.(a) Diretor(a) do
Serviço de Medicina Interna

Queluz de Baixo, 11 de julho de 2012

ASSUNTO: COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Novas recomendações relativas a posologia, duração e precauções no
tratamento de pneumonia nosocomial com DORIBAX® (DORIPENEM)

Ex.mo(a) Sr.(a) Dr.(a),

Resumo

- Dados recentes de um estudo indicam que a posologia atualmente aprovada de 500 mg de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, não é suficiente para o tratamento de todos os doentes com pneumonia nosocomial (PN).
- A posologia de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, poderá ser considerado no tratamento da PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) e/ou em infeções por bactérias *Gram*-negativo não fermentadoras.
- A duração habitualmente necessária para o tratamento de doentes com PN, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias.

Esta comunicação foi acordada com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e com o INFARMED, I.P..

Informações adicionais

As recomendações posológicas aprovadas de DORIBAX® (doripenem) – 500 mg, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas – para o tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) basearam-se em dois estudos clínicos de fase III, cujos dados foram incluídos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) inicial.

Recentemente, os resultados de um estudo (DORINOS3008), envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador de início tardio, não demonstraram a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão durante de 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 1 hora). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas

específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base na recomendação de um comité independente de monitorização dos dados. A taxa de cura clínica no fim do tratamento (ao dia 10) foi numericamente inferior nos doentes incluídos no braço do doripenem com intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: - 26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável co-primária (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95%: - 34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas, aos 28 dias, foi numericamente superior nos doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: - 5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatina foi superior nos doentes com pontuação APACHE II > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e nos doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

A análise detalhada dos dados de todos os estudos com doripenem em doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador e a extensa experiência clínica no tratamento deste grupo de doentes com carbapenem, bem como as normas orientadoras internacionais, indicam que a curta duração do tratamento com DORIBAX® contribuiu para o resultado inferior do grupo de doripenem no estudo DORINOS3008.

Com base nos resultados do estudo DORINOS3008, de dois estudos adicionais de fase I e II com a dose de 1 g e de dois estudos de fase III com a dose de 500 mg, a informação relativa à prescrição de DORIBAX® foi atualizada para refletir o seguinte:

- A duração habitual do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias; em doentes infetados com bactérias Gram-negativo não fermentadoras (tal como, *Pseudomonas aeruginosa* spp. e *Acinetobacter* spp.) o tratamento recomendado deve ser de 14 dias.
- Com base em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e dados de segurança de 500 doentes, pode considerar-se a administração de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, no tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador), nas seguintes circunstâncias:
 - em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min),
 - infeções por bactérias Gram-negativo não fermentadoras.
- A escolha de doripenem para tratar um doente individual deve ser cuidadosa e ter em conta a adequação da utilização do agente antibacteriano carbapenem, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e o risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenem.
- Recomenda-se precaução na escolha e na dose do antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador com início tardio (hospitalização > 5 dias)

- e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação da existência de bactérias com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*.
- O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1 do RCM).

O CHMP solicitou ao Comité Europeu para o Teste à Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST), a revisão do *breakpoint* de resistência ao DORIBAX®.

Contactos para a notificação de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de DORIBAX® ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou à Unidade de Farmacovigilância da Janssen, através dos seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Janssen:

Tel: 21 436 9272/ 21 436 8835

Fax: 21 434 30 28

E-mail: farmacovigilancia_janssen@its.inj.com

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Na eventualidade de ter alguma questão adicional, por favor, não hesite em entrar em contacto com o nosso Departamento de Serviço de Informação Médica, através dos seguintes números de telefone: 21 436 9272 / 21 436 8835.

Agradecendo a atenção dispensada, despedimo-nos com os melhores cumprimentos.

Atenciosamente,



José Antunes

Director Médico

Ex.mo(a) Sr.(a) Diretor(a) do
Serviço de Infecçiology

Queluz de Baixo, 11 de julho de 2012

ASSUNTO: COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Novas recomendações relativas a posologia, duração e precauções no
tratamento de pneumonia nosocomial com DORIBAX® (DORIPENEM)

Ex.mo(a) Sr.(a) Dr.(a),

Resumo

- Dados recentes de um estudo indicam que a posologia atualmente aprovada de 500 mg de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, não é suficiente para o tratamento de todos os doentes com pneumonia nosocomial (PN).
- A posologia de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, poderá ser considerado no tratamento da PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) e/ou em infeções por bactérias *Gram*-negativo não fermentadoras.
- A duração habitualmente necessária para o tratamento de doentes com PN, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias.

Esta comunicação foi acordada com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e com o INFARMED, I.P..

Informações adicionais

As recomendações posológicas aprovadas de DORIBAX® (doripenem) – 500 mg, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas – para o tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) basearam-se em dois estudos clínicos de fase III, cujos dados foram incluídos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) inicial.

Recentemente, os resultados de um estudo (DORINOS3008), envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador de início tardio, não demonstraram a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão durante de 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 1 hora). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas

específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base na recomendação de um comité independente de monitorização dos dados. A taxa de cura clínica no fim do tratamento (ao dia 10) foi numericamente inferior nos doentes incluídos no braço do doripenem com intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: - 26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável co-primária (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95%: - 34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas, aos 28 dias, foi numericamente superior nos doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: - 5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatina foi superior nos doentes com pontuação APACHE II > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e nos doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

A análise detalhada dos dados de todos os estudos com doripenem em doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador e a extensa experiência clínica no tratamento deste grupo de doentes com carbapenem, bem como as normas orientadoras internacionais, indicam que a curta duração do tratamento com DORIBAX® contribuiu para o resultado inferior do grupo de doripenem no estudo DORINOS3008.

Com base nos resultados do estudo DORINOS3008, de dois estudos adicionais de fase I e II com a dose de 1 g e de dois estudos de fase III com a dose de 500 mg, a informação relativa à prescrição de DORIBAX® foi atualizada para refletir o seguinte:

- A duração habitual do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias; em doentes infetados com bactérias Gram-negativo não fermentadoras (tal como, *Pseudomonas aeruginosa* spp. e *Acinetobacter* spp.) o tratamento recomendado deve ser de 14 dias.
- Com base em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e dados de segurança de 500 doentes, pode considerar-se a administração de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, no tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador), nas seguintes circunstâncias:
 - em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min),
 - infeções por bactérias Gram-negativo não fermentadoras.
- A escolha de doripenem para tratar um doente individual deve ser cuidadosa e ter em conta a adequação da utilização do agente antibacteriano carbapenem, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e o risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenem.
- Recomenda-se precaução na escolha e na dose do antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador com início tardio (hospitalização > 5 dias)

- e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação da existência de bactérias com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*.
- O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1 do RCM).

O CHMP solicitou ao Comité Europeu para o Teste à Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST), a revisão do *breakpoint* de resistência ao DORIBAX®.

Contactos para a notificação de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de DORIBAX® ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou à Unidade de Farmacovigilância da Janssen, através dos seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Janssen:

Tel: 21 436 9272/ 21 436 8835

Fax: 21 434 30 28

E-mail: farmacovigilancia_janssen@its.jnj.com

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Na eventualidade de ter alguma questão adicional, por favor, não hesite em entrar em contacto com o nosso Departamento de Serviço de Informação Médica, através dos seguintes números de telefone: 21 436 9272 / 21 436 8835.

Agradecendo a atenção dispensada, despedimo-nos com os melhores cumprimentos.

Atenciosamente,



José Antunes

Director Médico

Ex.mo(a) Sr.(a) Diretor(a) do
Serviço de Cuidados Intensivos

Queluz de Baixo, 11 de julho de 2012

ASSUNTO: COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Novas recomendações relativas a posologia, duração e precauções no
tratamento de pneumonia nosocomial com DORIBAX® (DORIPENEM)

Ex.mo(a) Sr.(a) Dr.(a),

Resumo

- Dados recentes de um estudo indicam que a posologia atualmente aprovada de 500 mg de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, não é suficiente para o tratamento de todos os doentes com pneumonia nosocomial (PN).
- A posologia de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, poderá ser considerado no tratamento da PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min) e/ou em infeções por bactérias *Gram-negativo* não fermentadoras.
- A duração habitualmente necessária para o tratamento de doentes com PN, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias.

Esta comunicação foi acordada com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e com o INFARMED, I.P..

Informações adicionais

As recomendações posológicas aprovadas de DORIBAX® (doripenem) – 500 mg, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas – para o tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador) basearam-se em dois estudos clínicos de fase III, cujos dados foram incluídos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) inicial.

Recentemente, os resultados de um estudo (DORINOS3008), envolvendo 233 doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador de início tardio, não demonstraram a não-inferioridade de um período de tratamento experimental de 7 dias com doripenem (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão durante de 4 horas) em comparação com um período de tratamento de 10 dias com imipenem/cilastatina (1 g, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 1 hora). Adicionalmente, os doentes foram autorizados a receber terapêuticas

específicas adjuvantes. O estudo foi terminado precocemente com base na recomendação de um comité independente de monitorização dos dados. A taxa de cura clínica no fim do tratamento (ao dia 10) foi numericamente inferior nos doentes incluídos no braço do doripenem com intenção-de-tratar microbiologicamente primária (MITT) (45,6% versus 56,8%; IC 95%: - 26,3%; 3,8%) e microbiologicamente avaliável co-primária (ME) (49,1% [28/57] versus 66,1% [39/59]); IC 95%: - 34,7%; 0,8%). A taxa de mortalidade global por todas as causas, aos 28 dias, foi numericamente superior nos doentes tratados com doripenem na análise MITT (21,5% versus 14,8%; IC 95% CI: - 5,0%; 18,5%). A diferença na taxa de cura clínica de doripenem versus imipenem/cilastatina foi superior nos doentes com pontuação APACHE II > 15 (16/45 [36%] versus 23/46 [50%]) e nos doentes infetados por *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41%] versus 6/10 [60%]).

A análise detalhada dos dados de todos os estudos com doripenem em doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador e a extensa experiência clínica no tratamento deste grupo de doentes com carbapenem, bem como as normas orientadoras internacionais, indicam que a curta duração do tratamento com DORIBAX® contribuiu para o resultado inferior do grupo de doripenem no estudo DORINOS3008.

Com base nos resultados do estudo DORINOS3008, de dois estudos adicionais de fase I e II com a dose de 1 g e de dois estudos de fase III com a dose de 500 mg, a informação relativa à prescrição de DORIBAX® foi atualizada para refletir o seguinte:

- A duração habitual do tratamento em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador, é de 10 a 14 dias; em doentes infetados com bactérias Gram-negativo não fermentadoras (tal como, *Pseudomonas aeruginosa* spp. e *Acinetobacter* spp.) o tratamento recomendado deve ser de 14 dias.
- Com base em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e dados de segurança de 500 doentes, pode considerar-se a administração de 1 g de doripenem, em intervalos de 8 horas, com um tempo de perfusão de 4 horas, no tratamento de doentes com PN (incluindo pneumonia associada ao uso de ventilador), nas seguintes circunstâncias:
 - em doentes com depuração renal aumentada (particularmente com depuração de creatinina (CrCl) ≥ 150 ml/min),
 - infeções por bactérias Gram-negativo não fermentadoras.
- A escolha de doripenem para tratar um doente individual deve ser cuidadosa e ter em conta a adequação da utilização do agente antibacteriano carbapenem, com base em fatores como a gravidade da infeção, a prevalência da resistência a outros agentes antibacterianos e o risco de seleção de uma bactéria resistente a carbapenem.
- Recomenda-se precaução na escolha e na dose do antibiótico no tratamento de doentes com pneumonia associada ao uso de ventilador com início tardio (hospitalização > 5 dias)

- e noutros casos de pneumonia nosocomial onde há suspeita ou confirmação da existência de bactérias com susceptibilidade diminuída, tais como a *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*
- O uso concomitante de um aminoglicosídeo poderá estar indicado em caso de suspeita ou confirmação de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* nas indicações aprovadas (ver secção 4.1 do RCM).

O CHMP solicitou ao Comité Europeu para o Teste à Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST), a revisão do *breakpoint* de resistência ao DORIBAX®.

Contactos para a notificação de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de DORIBAX® ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou à Unidade de Farmacovigilância da Janssen, através dos seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Janssen:

Tel: 21 436 9272/ 21 436 8835

Fax: 21 434 30 28

E-mail: farmacovigilancia_janssen@its.inj.com

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Na eventualidade de ter alguma questão adicional, por favor, não hesite em entrar em contacto com o nosso Departamento de Serviço de Informação Médica, através dos seguintes números de telefone: 21 436 9272 / 21 436 8835.

Agradecendo a atenção dispensada, despedimo-nos com os melhores cumprimentos.

Atenciosamente,



José Antunes

Director Médico