

Information destinée aux professionnels de santé
Nouvelles recommandations sur la posologie, la durée de traitement et les précautions d'emploi de DORIBAX® (doripénème) chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales

Chers Confrères,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et les autorités de santé européennes, nous souhaitons vous informer des nouvelles recommandations concernant la posologie, la durée de traitement et les précautions d'emploi de DORIBAX® (doripénème) chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales.

Résumé :

- **Les résultats d'une étude clinique récente ont montré que la posologie de 500 mg toutes les 8 heures en perfusion de 1 ou 4 heures actuellement approuvée est insuffisante chez certains patients atteints de pneumonies nosocomiales (PN).**
- **Une dose de 1 g de doripénème toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures peut être envisagée pour le traitement des PN, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 150 ml/mn et/ou en cas d'infections dues à des bactéries pathogènes non-fermentaires à Gram négatif.**
- **La durée habituelle de traitement des patients atteints de PN, incluant les PAV, est de 10 à 14 jours.**

Informations complémentaires

La posologie de DORIBAX® de 500 mg toutes les 8 heures en perfusion de 1 ou 4 heures approuvée pour le traitement des patients atteints de pneumonies nosocomiales (incluant les PAV) repose sur les résultats de deux études cliniques pivots de phase 3 évalués au cours de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché.

Plus récemment, une étude (DORINOS3008) incluant 233 patients atteints d'une PAVM tardive n'a pas permis de démontrer la non infériorité d'un traitement de 7 jours par doripénème (1 g administré toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures) comparativement à un traitement de 10 jours par imipénème/cilastatine (1 g administré toutes les 8 heures en perfusion de 1 heure). Par ailleurs, les patients étaient autorisés à recevoir certains traitements adjuvants.

A la suite de la recommandation du comité indépendant de suivi de l'étude, l'essai clinique a été interrompu prématurément. En effet, le taux de guérison clinique au 10^e jour était numériquement plus faible chez les patients du groupe doripénème, d'une part dans la population en intention de traiter avec des données microbiologiques disponibles (MITT) (45,6 % versus 56,8 %; IC 95 % : -26,3 %; 3,8 %), et d'autre part dans la co-analyse principale de la population avec des données microbiologiquement évaluables (ME) (49,1 % versus 66,1 %; IC 95 % : -34,7 %; 0,8 %). Le taux de mortalité global à 28 jours, toutes causes confondues, était numériquement plus élevé chez les patients traités par le doripénème dans l'analyse MITT (21,5 % versus 14,8 %; IC 95 % : -5,0 %; 18,5 %).

La différence de taux de guérison clinique entre le groupe doripénème et le groupe imipénème/cilastatine était plus importante chez les patients présentant un score APACHE II > 15 (36 % versus 50 %) et chez les patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* (41 % versus 60 %).

Les analyses détaillées des données de toutes les études conduites avec le doripénème chez des patients atteints de PAVM, l'expérience clinique importante sur le traitement de ces patients par les carbapénèmes, ainsi que les recommandations internationales indiquent que la courte durée de traitement par DORIBAX® est un facteur péjoratif majeur dans l'observation du taux de guérison plus faible constaté pour le groupe doripénème dans l'étude DORINOS3008.

Compte-tenu des résultats de l'étude DORINOS3008, des études complémentaires de phase 1 et de phase 2 utilisant la posologie de 1 g, et des 2 études pivots de phase 3 à la posologie de 500 mg, le résumé des caractéristiques du produit de DORIBAX® a été mis à jour :

- La durée habituelle de traitement des patients atteints de pneumonie nosocomiale (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) est de 10 à 14 jours ; les patients infectés par des bactéries pathogènes non-fermentaires à Gram négatif (comme *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp.) nécessitent le plus souvent les durées les plus longues de traitement.
- En se basant sur une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique et sur les données de sécurité chez environ 500 sujets, une dose de 1 g de doripénème toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures peut être envisagée pour le traitement des patients atteints de PN (incluant les PAV), dans les cas suivants :
 - Clairance rénale augmentée (particulièrement si la clairance de créatinine (ClCr) est ≥ 150 ml/min)
 - Infections par des bactéries pathogènes non-fermentaires à Gram négatif.
- Au regard de ces éléments, le choix de traiter un patient par le doripénème doit être pesé avec prudence. Le choix d'un traitement par le doripénème doit tenir compte de la pertinence à utiliser un antibiotique de la classe des carbapénèmes en fonction de la sévérité de l'infection, de la prévalence des résistances à d'autres antibiotiques adaptés et du risque de sélection de bactéries résistantes aux carbapénèmes.
- Le choix de l'antibiotique et de sa posologie doit être prudent lors du traitement de patients atteints d'une PAVM tardive (>5 jours d'hospitalisation) ou atteints d'autres types de pneumonies nosocomiales dans lesquelles des bactéries pathogènes à sensibilité diminuée (comme *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp.) sont suspectées ou confirmées.
- Un traitement par aminoside peut être associé lorsqu'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* est suspectée ou confirmée dans les indications approuvées.

Les autorités de santé européennes ont sollicité l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour réévaluer les concentrations critiques de DORIBAX®.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr et dans le dictionnaire Vidal).

Communication des informations

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez contacter notre service d'Information Médicale :

medisource®
N° Vert 0 800 25 50 75

Depuis les DOM-TOM et l'étranger :
+33 (0) 1 55 00 40 03
e-mail : medisource@its.jnj.com

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de notre considération la meilleure.



Florence Denonain
Pharmacien Responsable



Dr Muriel Malbezin
Vice Président Affaires Médicales