

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

Janssen-Cilag NV/SA

Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse



Beerse, le 12 juillet 2012  
Notre référence: dhpcdoribax/DJZ/ksa 9470

**Concerne: Communication directe aux professionnels de la santé  
Nouvelles recommandations sur la posologie, la durée et les  
précautions concernant le traitement des patients atteints de  
pneumonie nosocomiale par DORIBAX® (doripénème)**

Docteur,  
Madame la Pharmacienne, Monsieur le Pharmacien,

**Résumé**

- **Des données d'étude récentes indiquent que la dose actuellement approuvée de 500 mg toutes les 8 heures en perfusion d'1 heure ou de 4 heures n'est pas suffisante chez tous les patients atteints de pneumonie nosocomiale (PN).**
- **Une dose de doripénème d'1 g toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures peut être envisagée lors du traitement de la PN (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique ou PAV) chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\geq 150$  ml/min et/ou en cas d'infections dues à des agents pathogènes non-fermentaires à Gram négatif.**
- **La durée habituelle de traitement des patients atteints de PN, incluant la PAV, est de 10 à 14 jours.**

Cette communication a été approuvée par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), le comité scientifique de l'Agence Européenne des Médicaments.

### Informations complémentaires

Les recommandations posologiques pour DORIBAX® de 500 mg toutes les 8 heures en perfusion d'1 heure ou de 4 heures pour le traitement des patients atteints de PN (incluant les PAV) sont basées sur deux études cliniques *pivots* de phase III dont les données ont été utilisées pour la demande d'autorisation de mise sur le marché initiale.

Plus récemment, une étude (DORINOS3008) incluant 233 patients atteints d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique à début tardif n'a pas permis de démontrer la non-infériorité d'un traitement expérimental de 7 jours par doripénème (1 g administré toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures) comparé à un traitement de 10 jours par imipénem/cilastatine (1 g administré toutes les 8 heures en perfusion d'1 heure). De plus, les patients étaient autorisés à recevoir des traitements adjuvants spécifiés. L'étude a été interrompue prématurément sur la base de la recommandation d'un comité indépendant de contrôle des données. Le taux de guérison clinique à la fin de la visite du 10ème jour était numériquement plus faible chez les sujets du groupe doripénème dans l'analyse primaire de l'intention de traitement microbiologique (ou MITT pour « microbiological intent-to-treat ») (45,6 % versus 56,8 %; IC 95 % : -26,3 %; 3,8 %) et dans la co-analyse primaire de la population microbiologiquement évaluable (ME) (49,1 % [28/57] versus 66,1 % [39/59]); IC 95 % : -34,7 %; 0,8 %). Le taux de mortalité global toutes causes confondues au 28ème jour était numériquement plus élevé chez les sujets 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 imipénem/cilastatine était plus importante chez les patients ayant un score APACHE II > 15 (16/45 [36 %] versus 23/46 [50 %]) et chez les patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* 7/17 [41 %] versus 6/10 [60 %]).

L'analyse détaillée des données provenant de toutes les études concernant le doripénème chez des patients atteints de PAV et de la vaste expérience clinique acquise avec le traitement par carbapénème dans ce groupe de patients, de même que les recommandations internationales indiquent que la durée courte et fixe du traitement par DORIBAX® a contribué en grande partie aux résultats inférieurs dans le groupe doripénème dans l'étude DORINOS3008.

Sur la base des résultats de l'étude DORINOS3008, des études de phase I et II supplémentaires avec une dose de 1g et des 2 études *pivots* de phase III avec la dose de 500 mg, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du DORIBAX® a été adapté afin d'attirer l'attention sur les points suivants :

- La durée habituelle de traitement des patients atteints de PN, incluant les PAV, est de 10 à 14 jours et correspond souvent à l'intervalle le plus long pour les patients infectés par des agents pathogènes non fermentaires à Gram négatif (comme *Pseudomonas* spp. et, *Acinetobacter* spp.).
- Sur la base des données issues des modèles PC/PD et des données de sécurité provenant de 500 sujets environ, une dose d'1 g de doripénème administrée toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures peut être envisagée chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale (incluant les PAV) dans les cas suivants :



- clairance rénale augmentée (en particulier ceux avec une clairance de la créatinine (CrCl)  $\geq 150$  ml/min)
- en cas d'infections dues à des agents pathogènes non fermentaires à Gram négatif.
- Des précautions doivent être prises lors du choix du doripénème pour le traitement d'un patient individuel; l'adéquation de l'utilisation d'un agent antibactérien de la classe des carbapénèmes doit être évaluée en se basant sur des facteurs tels que la sévérité de l'infection, la prévalence des résistances à d'autres antibiotiques indiqués et le risque de sélection de bactéries résistantes aux carbapénèmes.
- Des précautions sur le choix de l'antibiotique et de sa posologie doivent être prises lors du traitement de patients atteints de PAV (>5 jours d'hospitalisation) et dans les autres cas de PN où des agents pathogènes à sensibilité diminuée sont suspectés ou confirmés, comme *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp.
- L'utilisation concomitante d'un aminoglycoside peut être indiquée quand une infection à *Pseudomonas aeruginosa* est suspectée ou établie dans les indications approuvées.

Le CHMP a invité l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) à évaluer le seuil de résistance pour DORIBAX®.

#### **Notification d'effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier toute suspicion d'effet indésirable lié à l'utilisation du DORIBAX® au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'afmps. La notification peut se faire en ligne via le site [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le « Répertoire Commenté des Médicaments » et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse afmps – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01 ou par e-mail à [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Les effets indésirables présumés peuvent également être notifiés au *Customer Service Center* de Janssen au 0800/93 377 ou par e-mail à [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com).

#### **Demande d'informations**

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez de plus amples informations concernant DORIBAX®, n'hésitez pas à contacter notre *Customer Service Center*, joignable directement par téléphone au 0800/93 377 ou par e-mail à [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com).

Veuillez agréer l'expression de mes sentiments distingués,



D-J. Zweers, médecin  
Directeur médical Benelux