

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr DORIBAX<sup>®</sup>**

Doripénem pour injection

500 mg de doripénem/flacon (sous forme de doripénem monohydraté)

Agent antibactérien

Code ATC : J01DH04

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9

Date de préparation :  
1<sup>er</sup> septembre 2009

Date de révision :  
14 juin 2013

[www.janssen.ca](http://www.janssen.ca)

Numéro de contrôle de la présentation : 163140

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2013 Janssen Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
MICROBIOLOGIE.....	36
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>49</b>

# PrDORIBAX®

Doripénem pour injection

500 mg de doripénem/flacon (sous forme de doripénem monohydraté)

Agent antibactérien

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Poudre stérile / 500 mg de doripénem par flacon (sous forme de doripénem monohydraté)	Aucun

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DORIBAX® (doripénem pour injection) est un antibiotique de la classe des carbapénems indiqué pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans et plus) qui sont atteints des infections suivantes causées par des souches sensibles des micro-organismes cités :

**Pneumonies nosocomiales (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique)** causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Remarque : L'utilisation d'un aminoglycoside comme traitement d'appoint a été permise dans les études cliniques sur la pneumonie nosocomiale (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

**Infections intra-abdominales compliquées** causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* et *Peptostreptococcus micros*.

**Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite**, causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et *Acinetobacter baumannii*.

Des spécimens appropriés pour les épreuves bactériologiques doivent être obtenus afin d'isoler et identifier les micro-organismes responsables et pour déterminer leur sensibilité au doripénem.

Dès que ces résultats sont disponibles, le traitement antimicrobien devrait être ajusté en conséquence. En l'absence de ces données, les profils locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent faciliter le choix empirique du traitement. Le traitement empirique par DORIBAX<sup>®</sup> peut être amorcé avant que les résultats des épreuves ne soient connus.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** Des données d'études cliniques semblent indiquer que l'utilisation du doripénem dans la population gériatrique ne serait pas associée à des différences significatives d'innocuité ou d'efficacité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**). Les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet indépendant associé à l'âge sur la pharmacocinétique du doripénem. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Aucune donnée n'est disponible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

## CONTRE-INDICATIONS

DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au doripénem monohydraté ou à d'autres médicaments de la même classe, ou chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Mises en garde et précautions importantes**

DES RÉACTIONS GRAVES ET PARFOIS MORTELLES D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUES) ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DES ANTIBIOTIQUES DE LA FAMILLE DES BÊTA-LACTAMINES. DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES ET ANAPHYLACTOÏDES ONT ÉTÉ OBSERVÉES AVEC DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Hypersensibilité**).

Des crises convulsives ont été signalées lors du traitement par des carbapénems, y compris le doripénem. Dans le cadre des études cliniques, des crises convulsives sont survenues le plus souvent chez des patients atteints d'une affection préexistante du système nerveux central (SNC) (par exemple, un accident vasculaire cérébral ou des antécédents de crises convulsives), chez ceux présentant une diminution de la fonction rénale, ainsi que ceux ayant reçu des doses supérieures à 500 mg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections du système nerveux, Crises convulsives et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des rapports de cas dans les ouvrages publiés indiquent que l'administration de carbapénems en concomitance avec l'acide valproïque ou le valproate de sodium réduit les concentrations sériques d'acide valproïque, possiblement jusqu'à une concentration sous l'intervalle thérapeutique, ce qui augmente le risque de crises perthérapeutiques. Il faut prendre en considération le recours à un autre traitement antibactérien ou anticonvulsivant ou l'ajout d'un

autre traitement par un agent anticonvulsivant. Par conséquent, une surveillance étroite des concentrations sériques d'acide valproïque doit être envisagée après l'instauration de DORIBAX<sup>®</sup> si le traitement est administré en concomitance avec l'acide valproïque ou le valproate de sodium (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Généralités**

**Pour traiter la pneumonie acquise sous ventilation mécanique, la durée du traitement doit être établie en fonction de la sévérité de la maladie, du pathogène et de la réponse clinique du patient. Il faut envisager de traiter les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique pendant plus de sept jours (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

La prescription de DORIBAX<sup>®</sup> en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée n'apportera probablement aucun bienfait au patient et pourrait augmenter le risque d'émergence de bactéries résistantes.

L'expérience chez les patients sévèrement immunodéprimés, recevant un traitement immunosuppresseur ou présentant une neutropénie grave est limitée puisque cette population a été exclue des essais cliniques.

De rares cas de crises convulsives ont été signalés avec les traitements par des carbapénems (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections du système nerveux, Crises convulsives**)

DORIBAX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pour traiter les infections causées par un staphylocoque résistant à la méthicilline.

Le doripénem a réduit les concentrations d'acide valproïque à des taux sous-thérapeutiques chez les sujets sains. C'est pourquoi il faudrait envisager une surveillance thérapeutique du taux d'acide valproïque et le recours à d'autres traitements (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Gastro-intestinal**

#### **Diarrhées associées à *Clostridium difficile***

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées lors de l'utilisation de nombreux antibactériens, y compris DORIBAX<sup>®</sup>. La gravité de ces diarrhées peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est donc important d'envisager le diagnostic de DACD chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration de tout agent antibactérien. La survenue de cas de DACD a été signalée plus de deux mois après l'administration des antibactériens.

Les traitements par agents antibactériens peuvent altérer la flore physiologique du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. Ce germe produit des toxines A et B qui contribuent au développement d'une DACD. La DACD peut être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de DACD est suspecté ou confirmé, il faut instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. Dans les cas bénins, l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile* suffit habituellement. Pour les cas de gravité moyenne à sévère, il faut envisager l'apport de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour des cas sévères spécifiques, une évaluation chirurgicale devrait être instituée si la situation clinique le justifie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de DORIBAX<sup>®</sup> n'ont pas été établies pour les patients atteints d'une dysfonction hépatique connue.

### **Immunitaire**

#### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie) à l'issue parfois fatale et des réactions cutanées graves ont été rapportées chez des patients recevant des bêta-lactamines (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été observées avec DORIBAX<sup>®</sup>. Ces réactions ont tendance à survenir plus souvent chez des individus présentant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. Avant d'instaurer le traitement par DORIBAX<sup>®</sup>, un interrogatoire minutieux doit être fait pour déterminer si le patient a déjà subi une réaction d'hypersensibilité à d'autres carbapénems, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. Si ce produit doit être administré à un patient allergique à la pénicilline ou à d'autres bêta-lactamines, il convient d'être prudent car l'hyperréactivité croisée entre bêta-lactamines est bien établie. En cas d'apparition d'une réaction allergique à DORIBAX<sup>®</sup>, il faut interrompre le traitement. Les réactions graves d'hypersensibilité aiguë (anaphylaxie) requièrent un traitement d'urgence comprenant l'administration d'adrénaline et d'autres mesures d'urgence incluant oxygène, liquides i.v., antihistaminiques i.v., corticostéroïdes, amines pressives et maintien des voies respiratoires, en fonction de la situation clinique.

### **Affections du système nerveux**

#### **Crises convulsives**

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale et traités par DORIBAX<sup>®</sup> à 500 mg, des crises convulsives, liées ou non au médicament, se sont manifestées chez 0,2 % de ces patients, pendant le traitement à l'étude. Lors des études cliniques menées chez des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale et traités par DORIBAX<sup>®</sup> à une dose supérieure à 500 mg, des crises convulsives se sont manifestées chez 1,2 % de ces patients. Ces effets se sont surtout produits chez les patients atteints d'une affection du SNC (par exemple, un accident vasculaire cérébral, des antécédents de crises convulsives et/ou une diminution de la fonction rénale) et qui ont reçu des doses supérieures à 500 mg.

Il est fortement conseillé de suivre le schéma thérapeutique tel qu'il est prescrit, notamment chez les patients qui présentent des facteurs qui les prédisposent à des crises convulsives. Les patients atteints de troubles convulsifs connus doivent poursuivre le traitement par agent anticonvulsivant. En cas de de tremblements focaux, de myoclonies ou de crises convulsives, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation neurologique, un traitement anticonvulsivant doit

être instauré s'il ne l'a pas déjà été, et la posologie de DORIBAX<sup>®</sup> doit être réévaluée afin de déterminer s'il est nécessaire ou non d'ajuster ou de cesser le traitement antibiotique.

### **Rénal**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (ClCr > 10 et ≤ 50 ml/min), il sera nécessaire d'ajuster la posologie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**). La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.

Les données des études cliniques semblent indiquer qu'un plus grand nombre d'événements indésirables sont survenus chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave que chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min. La plupart des événements indésirables qui sont survenus plus fréquemment chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave sont aussi survenus plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus, ce qui est à prévoir puisque la fonction rénale diminue avec l'âge. Le taux de réponse clinique a également été inférieur chez ces patients comparativement à celui des patients présentant une fonction rénale normale. Il n'existe qu'une expérience clinique limitée avec cette population. De plus, on ne dispose d'aucune donnée clinique sur les patients atteints d'insuffisance rénale grave traités par DORIBAX<sup>®</sup> avec la perfusion de quatre heures. La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique montre un potentiel de diminution de l'efficacité de DORIBAX<sup>®</sup> contre les agents pathogènes présentant une CMI ≥ 4 µg/ml dans certaines situations, même lorsqu'on utilise la durée de perfusion de quatre heures (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**).

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr ≤ 10 ml/min) ou chez les patients sous dialyse par des méthodes autres que la thérapie d'épuration extra-rénale continue (CRRT) comparativement aux patients dont la fonction rénale est normale.

En raison des données cliniques limitées et de l'augmentation prévue de l'exposition au doripénem et à ses métabolites, DORIBAX<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

DORIBAX<sup>®</sup> peut être éliminé par hémodialyse. Chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale terminale sous dialyse qui ont reçu une dose de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup>, la quantité moyenne totale de doripénem et de doripénem-M-1 recueillie dans le dialysat après une séance de dialyse de quatre heures était de 259 mg (52 % de la dose). Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes pour émettre des recommandations sur l'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr ≤ 10 ml/min) ou chez les patients sous dialyse par des méthodes autres que la thérapie d'épuration extra-rénale continue. Par conséquent, DORIBAX<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les patients ayant une ClCr ≤ 10 ml/min ou chez les patients sous tout type de dialyse autres que la thérapie d'épuration extra-rénale continue.

### **Thérapie d'épuration extra-rénale continue**

L'exposition au métabolite doripenem-M-1 chez les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue peut être augmentée jusqu'à des taux pour lesquels il n'existe actuellement aucune donnée *in vivo* sur l'innocuité. Le métabolite ne présente pas d'activité microbiologique;

cependant, ses autres effets pharmacologiques éventuels ne sont pas connus. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une étroite surveillance de l'innocuité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue**).

### **Respiratoire**

#### **Pneumopathie inflammatoire lors de l'utilisation en inhalation**

Lorsque DORIBAX<sup>®</sup> a été administré expérimentalement par inhalation dans les essais cliniques, des pneumopathies inflammatoires sont parfois survenues. En conséquence, DORIBAX<sup>®</sup> ne doit pas être administré par cette voie.

### **Peau**

L'incidence d'éruption cutanée (jugée possiblement ou probablement liée à DORIBAX<sup>®</sup> d'après les investigateurs cliniques) a été de 1,0 % parmi les 1 761 patients recevant une dose quotidienne de 1,5 g de doripénem (500 mg toutes les huit heures) au cours de six études de phase III. Lors d'une étude de phase I menée auprès de sujets sains qui recevaient une dose quotidienne de 6 g de doripénem (2 g toutes les huit heures), cinq personnes sur huit ont présenté une éruption cutanée.

Des cas de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés après la commercialisation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. DORIBAX<sup>®</sup> ne devrait donc être prescrit aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le fœtus.

Au cours des études précliniques, le doripénem n'était pas tératogène et n'a pas eu d'effet sur l'ossification, sur le développement ou sur le poids du fœtus. Puisque les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours représentatives des effets chez l'être humain, DORIBAX<sup>®</sup> ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité évidente.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si DORIBAX<sup>®</sup> est excrété dans le lait maternel humain. Une étude menée sur des rats a montré que le doripénem et ses métabolites passent dans le lait maternel. Étant donné que bon nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, DORIBAX<sup>®</sup> ne doit être administré aux mères qui allaitent que lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le nourrisson.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DORIBAX<sup>®</sup> n'ont pas été établies pour les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez des patients ayant moins de 18 ans n'est pas recommandée.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Sur le nombre total de sujets traités par DORIBAX<sup>®</sup> dans les études cliniques, 31 % étaient âgés de 65 ans et plus et 14 % de 75 ans et plus. Aucune différence n'a été observée quant aux taux de guérison clinique entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de pneumonie nosocomiale. Les taux de guérison clinique chez les patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées et d'infections urinaires compliquées étaient

légèrement inférieurs chez les patients âgés de 65 ans et plus et dans le sous-groupe d'âge  $\geq 75$  ans par rapport aux patients d'âge  $< 65$  ans. Les taux de guérison étaient similaires entre les groupes de comparaison et le groupe DORIBAX<sup>®</sup>.

Les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet indépendant dû à l'âge (chez les 18 ans et plus) sur la pharmacocinétique du doripénem. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale.

On sait que DORIBAX<sup>®</sup> est excrété en grande mesure par les reins, et le risque d'effets indésirables liés à ce médicament peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer, et il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale (voir **Rénal** ci-dessus).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le taux global d'effets indésirables considérés par les investigateurs cliniques comme étant possiblement ou probablement liés à DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) dans les essais cliniques de phase III était de 24 %. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  %), considérés par les investigateurs cliniques comme étant possiblement ou probablement liés à DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection), étaient les suivants : diarrhée (3,4 %), céphalées (3,2 %), phlébites (3,2 %), nausées (2,7 %), vomissements (1,6 %), enzymes hépatiques augmentées (1,2 %), gamma-glutamyltransférase augmentée (1,1 %) et éruptions cutanées (1,0 %). La majorité (97 %) des effets indésirables ont été signalés comme étant de sévérité légère ou modérée. Les effets indésirables graves ont été les suivants (un cas chacun) : fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, défaillance rénale, atteinte de la fonction rénale, cholestase, épreuve de la fonction hépatique anormale, convulsions et hypotension ( $< 0,1$  %). Au cours des essais cliniques, le plus fréquent des effets indésirables ( $\geq 0,2$  %) ayant entraîné l'arrêt du traitement par DORIBAX<sup>®</sup> a été les enzymes hépatiques augmentées (0,2 %). Chez 1,2 % des patients, le traitement par DORIBAX<sup>®</sup> a été interrompu en raison d'un effet indésirable lié au médicament.

### **Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

L'innocuité de DORIBAX<sup>®</sup> chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale (PN), d'une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) ou d'une infection urinaire compliquée (IUc) a été évaluée dans le cadre de cinq études de phase III contrôlées à double insu et d'une étude de phase III non comparative (IUc) menées auprès d'un total de 3 086 patients (dont 1 761 ont reçu DORIBAX<sup>®</sup>). Les effets indésirables de DORIBAX<sup>®</sup> survenus à une fréquence  $\geq 1$  % (considérés par les investigateurs comme étant possiblement ou probablement liés à DORIBAX<sup>®</sup>) sont énumérés dans le tableau 1.1. Les effets indésirables médicamenteux survenus

à une fréquence < 1,0 % et ≥ 0,1 % (considérés par les investigateurs comme étant possiblement ou probablement liés à DORIBAX<sup>®</sup>) sont énumérés dans le tableau 1.2.

**Tableau 1.1 : Effets indésirables médicamenteux (%) observés à une fréquence ≥ 1 % lors de six essais cliniques de phase III**

<b>Classe de systèmes-organes</b> Terme extrait du dictionnaire	<b>DORIBAX<sup>®</sup></b> (n = 1 761) %	<b>TRAITEMENT DE COMPARAISON<sup>1</sup></b> (n = 1 325) %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	8,3	7,8
Diarrhée	3,4	4,3
Nausées	2,7	1,7
Vomissements	1,6	1,1
<b>Investigations</b>	4,2	4,9
Enzymes hépatiques augmentées	1,2	1,4
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1,1	1,4
<b>Affections du système nerveux</b>	4,1	2,0
Céphalées	3,2	1,1
<b>Affections vasculaires</b>	3,6	2,0
Phlébite	3,2	1,7
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	2,4	1,8
Éruption cutanée	1,0	0,2

<sup>1</sup>Voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*

**Tableau 1.2 : Effets indésirables médicamenteux moins fréquents observés lors de six essais cliniques de phase III à une fréquence < 1,0 % et ≥ 0,1 %**

Classe de systèmes-organes	Terme extrait du dictionnaire
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, douleur abdominale, constipation, distension abdominale, douleur abdominale haute, flatulence, gastrite, stomatite
Investigations	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, numération des plaquettes augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, éosinophiles augmentés, pression artérielle diminuée, épreuve de la fonction hépatique anormale
Affections du système nerveux	Étourdissements, dysgueusie, crises convulsives, tremblements
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension
Infections et infestations	Infection fongique, candidose orale, infection mycotique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, candidose vaginale, infection de plaie, candidose, infection cutanée fongique, infection fongique des voies urinaires, colite à <i>Clostridium difficile</i> (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal</b> )
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption papuleuse, prurit généralisé
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, asthénie, douleur au point d'injection, douleur au point de perfusion, phlébite au point d'injection
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hypoglycémie, anorexie, perte d'appétit, hypercholestérolémie, hypomagnésémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, thrombocytémie, éosinophilie
Affections des organes de reproduction et des seins	Prurit génital chez la femme, polyménorrhée
Affections hépatobiliaires	Cholestase, hépatite, hépatite cholestatique, hépatite toxique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hoquet, épanchement pleural
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, insuffisance rénale aiguë
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige

Les effets indésirables significatifs, mais non graves (considérés par les investigateurs comme étant probablement ou possiblement liés à DORIBAX<sup>®</sup>) qui suivent sont survenus à une fréquence < 0,1 % : arythmie, délire, rhabdomyolyse, vasculite, coagulopathie, encéphalopathie, bronchospasme, œdème généralisé, urticaire localisée et gonflement du visage.

### **Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique**

Le tableau 1.3 présente les anomalies de laboratoire liées au médicament observées le plus fréquemment et signalées comme étant un événement indésirable au cours du traitement par DORIBAX<sup>®</sup>.

**Tableau 1.3 : Incidence (%) des anomalies de laboratoire biochimiques et hématologiques spécifiquement liées au médicament et signalées lors de six essais cliniques de phase III (incidence  $\geq 0,1$  %)**

Anomalies de laboratoire	Incidence (%)
<b>Biochimie :</b>	
Gamma-glutamyltransférase $\uparrow$	1,1
Phosphatase alcaline sanguine $\uparrow$	0,6
Alanine-aminotransférase $\uparrow$	0,5
Aspartate aminotransférase $\uparrow$	0,3
Créatinine sanguine $\uparrow$	0,3
Créatine phosphokinase sanguine $\uparrow$	0,2
Lactate-déshydrogénase sanguine $\uparrow$	0,2
<b>Hématologie :</b>	
Nombre de plaquettes $\uparrow$	0,3
Nombre d'éosinophiles $\uparrow$	0,2

### **Pneumonie acquise sous ventilation mécanique**

Chez les patients atteints d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), l'utilisation de DORIBAX<sup>®</sup> à raison de 1 g q8h en traitement fixe de sept jours a été associée à un taux de mortalité accru et à un taux de guérison clinique plus faible par rapport à un traitement fixe de 10 jours avec un agent de comparaison.

**Il faut envisager de traiter les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique pendant plus de sept jours. La durée du traitement doit être établie en fonction de la sévérité de la maladie, du pathogène et de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après l'approbation de DORIBAX<sup>®</sup>. Étant donné qu'on a signalé ces effets spontanément dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas possible de faire une estimation fiable de leur fréquence :

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Thrombopénie, neutropénie

#### **Affections du système immunitaire**

Anaphylaxie

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

Les événements indésirables survenus en cours de traitement ci-dessous (connus pour être liés aux bêta-lactamines, y compris les carbapénems) ont été signalés spontanément après

l'approbation de DORIBAX<sup>®</sup>. On les inclut en raison de leur gravité, mais il est impossible d'estimer leur fréquence et leur cause n'a pas été établie.

Pneumonie interstitielle  
Agranulocytose  
Leucopénie

Des cas d'anémie hémolytique et de pancytopenie ont été signalés avec des traitements par carbapénems.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques et des hépatocytes de l'être humain indiquent que le doripénem n'inhibe pas les principales isoenzymes du cytochrome P450. Par conséquent, DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) ne devrait pas inhiber d'une manière cliniquement significative la clairance des médicaments qui passent par ces voies métaboliques.

De plus, d'après des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains, DORIBAX<sup>®</sup> ne devrait pas avoir des propriétés d'induction enzymatique.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Probénécide**

Le probénécide est en compétition avec le doripénem pour la sécrétion tubulaire active du rein et réduit ainsi la clairance rénale du doripénem. Le probénécide a augmenté l'ASC du doripénem de 75 % et a prolongé sa demi-vie plasmatique de 53 %. La co-administration de probénécide et de DORIBAX<sup>®</sup> n'est pas recommandée.

#### **Acide valproïque**

On a observé une baisse des concentrations sériques d'acide valproïque au-dessous de l'intervalle thérapeutique (50 à 100 µg/ml) 12 heures après avoir amorcé le traitement par le doripénem chez des sujets sains qui ont reçu les deux agents. Les patients atteints de troubles convulsifs maîtrisés par de l'acide valproïque ou du valproate de sodium pourraient être exposés à un risque accru de crises convulsives s'ils reçoivent DORIBAX<sup>®</sup> en concomitance. On doit envisager dans ces cas d'administrer un autre antibactérien et/ou un autre anticonvulsivant, ou bien de prescrire un anticonvulsivant supplémentaire. Des rapports de cas publiés ont décrit le même type d'interaction entre certains antibactériens de la famille des carbapénems et l'acide valproïque ou le valproate de sodium. Les concentrations sanguines d'acide valproïque doivent donc être surveillées en cas de traitement concomitant par DORIBAX<sup>®</sup> et de l'acide valproïque ou du valproate de sodium. La pharmacocinétique du doripénem n'a pas été altérée par la co-administration d'acide valproïque.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi d'interaction avec des aliments.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas établi d'interaction avec des produits à base de plantes médicinales.

## Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec des épreuves de laboratoire.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

D'après les données pharmacocinétiques, l'ajustement posologique de DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) est nécessaire chez les patients atteints d'une dysfonction rénale modérée ou grave (voir **Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale**).

### Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de DORIBAX<sup>®</sup> pour les patients âgés de 18 ans et plus est de 500 mg toutes les huit heures par perfusion intraveineuse. La dose et la durée de perfusion recommandées pour chaque indication figurent dans le tableau 1.4.

**Tableau 1.4 : Posologie de DORIBAX<sup>®</sup> en fonction de l'indication**

<i>Indication</i>	<i>Dose</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Durée de la perfusion</i>	<i>Durée du traitement<sup>b</sup></i>
Pneumonie nosocomiale, incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique	500 mg	Toutes les 8 heures	1 ou 4 heures <sup>a</sup>	7 à 14 jours <sup>c</sup>
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg	Toutes les 8 heures	1 heure	5 à 14 jours
Infections urinaires compliquées, comprenant les pyélonéphrites	500 mg	Toutes les 8 heures	1 heure	10 jours <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Les perfusions d'une heure sont recommandées pour le traitement des patients atteints d'une pneumonie nosocomiale. Pour les patients atteints d'une pneumonie tardive acquise sous ventilation mécanique (> 5 jours de VM) qui présentent un risque d'infection par des agents pathogènes moins sensibles, des perfusions de quatre heures sont recommandées (recommandation basée essentiellement sur la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie** et *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*; voir aussi **Reconstitution et dilution**).

<sup>b</sup> La durée comprend une possibilité de passage à un traitement approprié par voie orale, après au moins trois jours de traitement par voie parentérale, une fois qu'une amélioration clinique a été démontrée.

<sup>c</sup> Pour les recommandations concernant la durée du traitement chez les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique, voir ci-dessous.

<sup>d</sup> La durée peut être prolongée jusqu'à 14 jours pour les patients atteints d'une bactériémie concomitante; les données relatives à ce schéma thérapeutique se limitent aux infections par *E. Coli* (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

La durée habituelle du traitement chez les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale, y compris la pneumonie acquise sous ventilation mécanique, est de sept à 14 jours et doit être établie en fonction de la sévérité de la maladie, du pathogène et de la réponse clinique du patient.

Dans le cadre d'une étude de phase III chez des patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique, la non-infériorité d'un traitement fixe de sept jours par DORIBAX<sup>®</sup> (un gramme toutes les huit heures en perfusion de quatre heures) n'a pas pu être démontrée par rapport à un traitement de 10 jours avec l'association imipénem-cilastatine. **Il faut envisager de**

## **traiter les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique pendant plus de sept jours (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

Dans les études cliniques, DORIBAX<sup>®</sup> a été administré pendant une période maximale de 14 jours; l'innocuité des schémas administrés pendant une durée plus longue n'a pas été établie.

### **Insuffisance rénale**

Après l'administration d'une dose unique de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup>, l'ASC moyenne du doripénem chez les sujets atteints d'une dysfonction rénale légère (ClCr > 50 ml/min), modérée (ClCr de 31 à 50 ml/min) et sévère (ClCr ≤ 30 ml/min) était respectivement 1,6, 2,8 et 5,1 fois plus élevée que les valeurs mesurées chez des sujets sains d'âge équivalent dont la fonction rénale était normale (ClCr > 80 ml/min).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine [ClCr] est > 50 ml/min. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 et ≤ 50 ml/min), DORIBAX<sup>®</sup> doit être administré à raison de 250 mg toutes les huit heures en perfusion intraveineuse d'une heure. Chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (ClCr > 10 et < 30 ml/min), DORIBAX<sup>®</sup> doit être administré à raison de 250 mg toutes les 12 heures en perfusion intraveineuse d'une heure. Pour les patients atteints d'une pneumonie acquise tardivement sous ventilation mécanique (> 5 jours de VM) qui présentent un risque d'infection par des agents pathogènes moins sensibles, des perfusions de quatre heures sont recommandées avec les ajustements posologiques décrits ci-dessus en fonction de la ClCr; cette recommandation est basée sur la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique et on ne vient pas toujours à bout des agents pathogènes moins sensibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Indice PK/PD**).

La formule qui suit peut servir à estimer la ClCr. La créatinine sérique utilisée dans la formule doit refléter une fonction rénale à l'équilibre.

$$\text{Hommes : clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \hat{\text{âge en années}})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

$$\text{Femmes : clairance de la créatinine (ml/min)} = 0,85 \times \text{valeur calculée pour les hommes}$$

### **Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue (CRRT)**

Les recommandations relatives à la posologie et à l'administration de DORIBAX<sup>®</sup> pour les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue figurent dans le tableau 1.5 ci-dessous.

**Tableau 1.5 : Posologie de DORIBAX<sup>®</sup> chez les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue**

<b>Technique CRRT</b>	<b>ClCr (ml/min) estimative<sup>a</sup></b>	<b>Dose</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Durée de la perfusion<sup>b,c,d</sup></b>	<b>Valeur ciblée (CMI)</b>
HFVVC	≤ 30 ml/min	250 mg	Toutes les 12 heures	4 heures	≤ 1 µg/ml
HDFVVC	< 5 ml/min	250 mg	Toutes les 12 heures	4 heures	≤ 1 µg/ml

HDFVVC	5-30 ml/min	500 mg	heures Toutes les 12 heures	4 heures	≤ 1 µg/ml
--------	-------------	--------	-----------------------------------	----------	-----------

CRRT: thérapie d'épuration extra-rénale continue; HFVVC : hémofiltration veino-veineuse continue; HDFVVC : hémodiafiltration veino-veineuse continue; CMI : concentration minimale inhibitrice

- <sup>a</sup> Pour connaître la ClCr estimative, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**
- <sup>b</sup> Chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë sous CRRT, une perfusion de 4 heures est nécessaire compte tenu des augmentations possibles de la clairance non rénale des carbapénèmes chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë.
- <sup>c</sup> Les patients ayant une insuffisance rénale chronique sous CRRT peuvent être traités par une perfusion de 1 ou 4 heures. Sur la base principalement de considérations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, une perfusion de 4 heures peut être plus appropriée pour optimiser le pourcentage de temps entre deux doses pendant lequel la concentration plasmatique du doripénem dépasse la concentration minimale inhibitrice (% T > CMI).
- <sup>d</sup> Pour connaître les conditions de conservation des solutions pour perfusion, voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**.

Les recommandations posologiques pour les agents pathogènes qui présentent une CMI > 1 µg/ml n'ont pas été établies pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue en raison d'un risque d'accumulation du doripénem et de son métabolite, le doripénem-M-1 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**, **Thérapie d'épuration extra-rénale continue** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue**). En raison de données cliniques limitées et d'une augmentation attendue de l'exposition au métabolite doripénem-M-1, les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue doivent faire l'objet d'une étroite surveillance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**, **Thérapie d'épuration extra-rénale continue**).

On ne dispose pas de données suffisantes pour émettre des recommandations d'ajustement posologique chez les patients ayant une ClCr ≤ 10 ml/min ni chez les patients sous un autre type de dialyse. Par conséquent, DORIBAX<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les patients ayant une ClCr ≤ 10 ml/min ni chez les patients sous un type de dialyse autre que la thérapie d'épuration extra-rénale continue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

### **Insuffisance hépatique**

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de DORIBAX<sup>®</sup> n'ont pas été établies pour les patients atteints d'une dysfonction hépatique connue. Comme le doripénem ne semble pas subir un métabolisme hépatique, une dysfonction hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de DORIBAX<sup>®</sup>.

### **Autres**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (18 ans et plus), du sexe ou de la race (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Pédiatrie, Sexe et Race**).

### **Administration**

DORIBAX<sup>®</sup> doit être reconstitué et ensuite dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse. Chaque flacon contient 500 mg de doripénem; il est prévu pour une seule utilisation.

**Reconstitution et dilution :**

La préparation de la solution de perfusion doit être effectuée au moyen d'une technique aseptique.

Il ne faut pas utiliser de dextrose à 5 % pour les perfusions de plus d'une heure.

**Préparation de la dose de 500 mg :**

1. Ajoutez 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (solution physiologique salée), puis secouez doucement le mélange pour former une suspension.
2. Inspectez visuellement la suspension pour déceler toute particule étrangère. Remarque : Cette suspension ne doit pas être perfusée directement.
3. Aspirez la suspension à l'aide d'une seringue et d'une aiguille, puis ajoutez-la à une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution physiologique salée ou de dextrose à 5 %.
4. Afin d'assurer le transfert complet du contenu du flacon, répétez les étapes 1 et 2, aspirez les 10 ml de la deuxième suspension à l'aide d'une seringue et d'une aiguille, puis ajoutez-la à la même poche pour perfusion. Perfusez toute la solution pour administrer une dose de 500 mg de doripénem.

**Préparation de la dose de 250 mg pour les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (voir Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale) :**

1. Ajoutez 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (solution physiologique salée), puis secouez doucement le mélange pour former une suspension.
2. Inspectez visuellement la suspension pour déceler toute particule étrangère. Remarque : Cette suspension ne doit pas être perfusée directement.
3. Aspirez la suspension à l'aide d'une seringue et d'une aiguille, puis ajoutez-la à une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution physiologique salée ou de dextrose à 5 %.
4. Afin d'assurer le transfert complet du contenu du flacon dans la solution pour perfusion, répétez les étapes 1 et 2, aspirez les 10 ml de la deuxième suspension à l'aide d'une seringue et d'une aiguille, puis ajoutez-la à la même poche pour perfusion.
5. Retirez et jetez 60 ml de solution de la poche pour perfusion. Perfusez tout le reste de la solution pour administrer une dose de 250 mg de doripénem.

Les solutions pour perfusion DORIBAX<sup>®</sup> sont des solutions limpides incolores à légèrement jaunes. Les variations de couleurs dans cette limite n'affectent pas l'activité du produit.

Lorsque la solution et le contenant le permettent, il est important d'inspecter visuellement les médicaments pour usage parentéral afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant l'administration.

**Compatibilité et stabilité**

La compatibilité de DORIBAX<sup>®</sup> avec d'autres médicaments n'a pas été établie. DORIBAX<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé ni ajouté à des solutions contenant d'autres médicaments.

### Conservation de la suspension reconstituée

Après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (solution physiologique salée), la suspension de DORIBAX<sup>®</sup> contenue dans le flacon peut être conservée pendant une heure avant d'être transférée et diluée dans la poche de perfusion.

### Conservation de la solution pour perfusion

Après dilution dans la poche de perfusion avec une solution physiologique salée ou une solution de dextrose injectable à 5 %, les perfusions de DORIBAX<sup>®</sup> conservées à température ambiante ou réfrigérées doivent être achevées dans les délais indiqués dans le tableau 1.6.

**Tableau 1.6 : Conservation des solutions pour perfusion préparées dans une solution physiologique salée ou du dextrose à 5 %**

Solvant	Délai de stabilité (heures)	
	Température ambiante	2 à 8 °C (au réfrigérateur)
Solution physiologique salée	12	72 <sup>†</sup>
Solution de dextrose à 5 % <sup>+</sup>	4	24 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Après la sortie du réfrigérateur, les perfusions doivent être achevées dans le délai indiqué pour la stabilité à température ambiante, à condition que la durée totale de réfrigération, de retour à température ambiante et de perfusion ne dépasse pas le délai de stabilité au réfrigérateur.

<sup>+</sup> La solution de dextrose à 5 % ne doit pas être utilisée pour les perfusions de durée supérieure à une heure.

Ni la suspension constituée de DORIBAX<sup>®</sup> ni la solution de DORIBAX<sup>®</sup> pour perfusion ne doivent être congelées.

## SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, l'administration de DORIBAX<sup>®</sup> doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être donné jusqu'à l'élimination par voie rénale.

DORIBAX<sup>®</sup> peut être éliminé par thérapie d'épuration extra-rénale continue ou hémodialyse. Chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale terminale qui ont reçu une dose de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup>, la quantité moyenne totale de doripénem et de doripénem-M-1 recueillie dans le dialysat après une séance d'hémodialyse de quatre heures était de 259 mg (52 % de la dose). Cependant, on ne dispose pas de renseignements suffisants sur l'utilisation de ces méthodes thérapeutiques pour traiter le surdosage.

La dose quotidienne totale la plus élevée administrée au cours des essais cliniques de phase I a été de 6 g (2 g toutes les huit heures) (n = 8).

Un taux plus élevé d'éruption cutanée a été observé lors de l'administration d'une dose quotidienne de 6 g de doripénem (2 g toutes les huit heures).

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le doripénem est un agent antibactérien synthétique à large spectre de type bêta-lactamine appartenant à la classe des carbapénems. Il exerce une activité antibactérienne *in vitro* contre les bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et négatif.

### Mode d'action

Le doripénem exerce son activité bactéricide en inhibant la biosynthèse de la paroi de la cellule bactérienne (voir *Monographie de produit, PARTIE II : MICROBIOLOGIE*).

### Interaction avec les autres antibactériens

*In vitro*, le doripénem s'est montré peu susceptible d'exercer ou de subir des effets antagonistes en interaction avec d'autres agents antibactériens (voir *Monographie de produit, PARTIE II : MICROBIOLOGIE*).

### Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne au doripénem comprennent une inactivation de la substance active par des enzymes hydrolysant les carbapénems, une mutation ou acquisition d'une PLP, une diminution de la perméabilité de la membrane externe et un efflux actif. Le doripénem résiste à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases (y compris par les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et négatif) à l'exception des bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénems.

## Pharmacodynamie

### Indice PK/PD

Comme pour les autres bêta-lactamines, les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (PK/PD) ont montré que le temps (% de l'intervalle posologique) durant lequel la concentration plasmatique de doripénem libre reste supérieure à la CMI du micro-organisme visé (%*fT*>CMI) donne la meilleure corrélation avec l'efficacité. Dans un modèle d'infection neutropénique de cuisse murine, les valeurs pour le temps %*fT*>CMI (± ÉT) nécessaire pour obtenir un effet bactériostatique, une réduction de 1 log<sub>10</sub> et une réduction de 2 log<sub>10</sub> ont été respectivement de 29 % (± 5,3), de 36 % (± 7,4) et de 43 % (± 7,1). D'après la modélisation et des simulations pharmacocinétiques chez l'être humain, une prolongation de la durée de la perfusion à quatre heures augmente généralement le %*T*>CMI pour la dose recommandée. Les taux estimatifs d'obtention des valeurs PK/PD visées sont résumés au tableau 1.7.

Tableau 1.7 : Taux estimatifs d'obtention de la valeur ciblée (%) pour une cible PK/PD de 35 %  
*fT* > CMI pour DORIBAX<sup>®</sup>

Fonction rénale / Schéma posologique	CMI (µg/ml)	Temps de perfusion	
		Clairance de la créatinine (ClCr, ml/min)	
		Perfusion 1 heure	Perfusion 4 heures
		ClCr = 51 à 215 ml/min	ClCr = 51 à 215 ml/min
Fonction rénale normale et insuffisance rénale légère /	1	91,8	100
	2	68,4	100

<b>500 mg toutes les 8 heures</b>	4	25,3		90,0	
		ClCr = 50	ClCr = 30	ClCr = 50	ClCr = 30
<b>Insuffisance rénale modérée / 250 mg toutes les 8 heures</b>	1	99,8	100	100	100
	2	91	99,8	99,9	100
	4	16,2	71,4	49,5	85,5
		ClCr = 29	ClCr = 10	ClCr = 29	ClCr = 10
<b>Insuffisance rénale grave / 250 mg toutes les 8 heures</b>	1	99,4	100	100	100
	2	87,0	100	99,9	100
	4	14,8	97,5	40,8	98,7

Une cible PK/PD de 35 % correspond à l'exposition requise pour obtenir une réduction de 1 log<sub>10</sub> environ dans un modèle d'infection neutropénique de cuisse murine.

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez 303 sujets, dont 176 volontaires sains, 109 patients atteints d'IUC et de pyélonéphrite et 18 patients atteints de pneumonie nosocomiale. Un modèle à deux compartiments avec une libération d'ordre zéro et une élimination de premier ordre a donné la meilleure description de la cinétique du doripénem à la suite de l'administration par voie intraveineuse. Une simulation sur 5 000 sujets a été effectuée par la méthode de Monte Carlo.

### Étude sur l'intervalle QT

Au cours d'une étude croisée, contrôlée par placebo et par témoin positif portant sur l'intervalle QT, 60 sujets sains ont été randomisés pour recevoir soit une dose de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup> par voie i.v. sur une heure toutes les huit heures × quatre doses, soit une dose de 1 g de DORIBAX<sup>®</sup> par voie i.v. sur une heure toutes les huit heures × quatre doses, soit un placebo, soit une dose orale unique du médicament témoin. Avec les doses de 500 mg et de 1 g de doripénem, aucun effet significatif sur l'intervalle QT n'a été observé, que ce soit aux concentrations plasmatiques maximales ou à tout autre moment.

### Pharmacocinétique

Concentrations plasmatiques : Les concentrations plasmatiques moyennes (µg/ml) du doripénem après administration d'une dose unique de 500 mg en perfusion intraveineuse d'une heure et de quatre heures aux sujets sains adultes ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min) sont présentées au tableau 1.8.

**Tableau 1.8 : Concentrations plasmatiques de doripénem après l'administration d'une dose unique**

Dose et durée de la perfusion	Temps depuis le début de la perfusion (heures)								
	Concentration plasmatique moyenne (µg/ml)								
	0,5	1	2	3	4	6	7	8	9
500 mg sur 1 heure	20,2	20,9	6,13	2,69	1,41	0,45	--	0,13	--
500 mg sur 4 heures	4,01	5,70	7,26	8,12	8,53	1,43	0,78	--	0,28

La pharmacocinétique du doripénem (C<sub>max</sub> et ASC) est linéaire à des doses allant de 500 mg à 2 g lors d'une administration par perfusion intraveineuse sur une heure et à des doses allant de 500 mg à 1g lors d'une administration par perfusion intraveineuse sur quatre heures. Aucune accumulation du doripénem n'a été mise en évidence après des perfusions intraveineuses multiples aux doses de 500 mg, 1 g ou 2 g administrées toutes les huit heures pendant sept à quatorze jours chez des personnes ayant une fonction rénale normale.

Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques : Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (ÉT) du doripénem après des perfusions multiples de 500 mg administrées sur 30 minutes toutes les huit heures aux sujets sains adultes ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min) sont présentés au tableau 1.9.

**Tableau 1.9 : Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du doripénem après l'administration de doses multiples**

Paramètre	500 mg sur 30 min q8h
n	5
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	0,50 (0,50-0,50)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	31,4 (3,61)
ASC <sub>τ</sub> (µg•h/ml)	35,5 (4,42)
t <sub>1/2</sub> (h)	0,872 (0,0723)
Coefficient d'accumulation <sup>b</sup>	0,926 (0,0808)

<sup>a</sup> Exprimé en médiane (minimum – maximum)

<sup>b</sup> Calculé comme suit : ASC<sub>τ</sub> (doses multiples) divisée par ASC<sub>τ</sub> (dose unique)

**Absorption :** DORIBAX<sup>®</sup> est administré par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

**Distribution :** Le taux moyen de fixation du doripénem aux protéines plasmatiques est de 8,1 % environ, et ne dépend pas de la concentration plasmatique du médicament. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 16,8 l environ, ce qui correspond au volume du liquide extracellulaire chez l'être humain. Le doripénem est bien distribué dans plusieurs liquides et tissus de l'organisme, atteignant des concentrations égales ou supérieures à celles requises pour inhiber la plupart des bactéries sensibles. Les concentrations atteintes dans une sélection de tissus et de liquides après l'administration de DORIBAX<sup>®</sup> sont indiquées dans le tableau 1.10.

**Tableau 1.10 : Concentrations de doripénem dans une sélection de tissus et de liquides**

Tissu ou liquide	Dose (mg)	Durée de la perfusion (h)	Nombre d'échantillons ou de sujets <sup>a</sup>	Intervalle d'échantillonnage	Intervalle de concentration (µg/ml ou µg/g)	Concentration dans le tissu ou le liquide par rapport au plasma (%) Moyenne (intervalle)
Myomètre	250	0,5	20	40-360 min	SLQ-9,04 <sup>b</sup>	39,2 (0,00-85,9)
Col de l'utérus	250	0,5	20	40-360 min	SLQ-8,94 <sup>b</sup>	37,5 (0,00-96,9)
Portion vaginale	250	0,5	20	40-360 min	SLQ-9,89 <sup>b</sup>	39,5 (0,00-123)
Endomètre	250	0,5	16	40-360 min	SLQ-6,66 <sup>c</sup>	37,8 (0,00-86,0)
Trompes de Fallope	250	0,5	20	40-360 min	SLQ-10,6 <sup>d</sup>	35,1 (0,00-106)
Ovaire	250	0,5	12	40-360 min	SLQ-4,83 <sup>e</sup>	33,0 (0,00-108)
Liquide rétro-péritonéal	250	0,5	9 <sup>f</sup>	30-90 min <sup>g</sup>	3,15-52,4	80,8 (22,5-409)
	500	0,5	4 <sup>f</sup>	240-240 min <sup>g</sup>	9,53-13,9	31,7 (25,4-44,7)
Prostate	250	0,5 ou 1	8	60-160 min	0,760-10,3	81,3 (15,0-426)
	500	0,5 ou 1	5	90-130 min	1,04-4,51	33,5 (18,7-49,9)
Exsudats péritonéaux	250	0,5	5 <sup>f</sup>	30-150 min <sup>g</sup>	2,36-5,17	25,1 (14,4-47,3)
Vésicule biliaire	250	0,5	10	20-215 min	SLQ-1,87 <sup>h</sup>	8,02 (0,00-44,4)
Bile	250	0,5	10	20-215 min	SLQ-15,4 <sup>d</sup>	117 (0,00-611)
	500	0,5, 1 ou 4	118	0-4 h	623 (SLQ <sup>e</sup> -3 360) <sup>i</sup>	---
Urine	500	0,5, 1 ou 4	118	4-8 h	47,1 (SLQ <sup>e</sup> -635) <sup>i</sup>	---

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, un seul échantillon a été prélevé par sujet; <sup>b</sup> Sous la limite de quantification (SLQ) chez 3 sujets; <sup>c</sup> SLQ chez 2 sujets; <sup>d</sup> SLQ chez 4 sujets; <sup>e</sup> SLQ chez 1 sujet; <sup>f</sup> Des échantillons en série ont été prélevés, et la concentration maximale est rapportée pour chaque sujet; <sup>g</sup> Intervalle de  $t_{max}$ ; <sup>h</sup> SLQ chez 6 sujets; <sup>i</sup> Médiane (intervalle) des concentrations moyennes sur l'intervalle de prélèvement.

De plus, bien que la portée clinique soit incertaine, des concentrations d'environ 3 µg/ml ou µg/g ou plus ont été mesurées dans le liquide articulaire, la membrane synoviale, le tissu osseux et le tissu cutané après l'administration d'une dose de 250 mg de DORIBAX<sup>®</sup>.

**Métabolisme :** La métabolisation du doripénem en un dérivé à cycle ouvert (doripénem-M-1) sans activité microbiologique fait principalement intervenir l'activité déshydropeptidase-I. Aucun métabolisme du doripénem médié par le CYP450 n'a pu être détecté *in vitro*, que ce soit en la présence ou en l'absence de NADPH.

Le doripénem a été dégradé de moins de 20 % après une incubation de 90 minutes avec l'enzyme rénale humaine DHP-I recombinante, ce qui est proche du taux observé avec le méropénem, tandis que l'imipénem a subi une hydrolyse considérable.

**Excrétion :** Le doripénem est principalement éliminé sous forme inchangée par les reins. Chez des adultes jeunes et sains, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne du doripénem est de 1 h environ et la clairance plasmatique est d'environ 15,9 l/h. La clairance rénale moyenne est de 10,3 l/h. L'amplitude de cette valeur, associée à la diminution significative de l'élimination du doripénem observée en cas d'administration concomitante de probénécide, laisse supposer que le doripénem subit à la fois une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Chez des adultes jeunes et sains ayant reçu une dose unique de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup>, 71 % et 15 % de la dose a été récupérée dans l'urine respectivement sous forme

inchangée et sous forme de métabolite à cycle ouvert. Après l'administration d'une dose unique de 500 mg de doripénem radiomarqué chez des adultes jeunes et sains, moins de 1 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les selles.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique du doripénem n'a pas été établie chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** L'impact de l'âge sur la pharmacocinétique du doripénem a été évalué chez des sujets sains des deux sexes âgés de 66 ans et plus. Une élévation de 49 % de l'ASC du doripénem a été rapportée chez les adultes âgés comparativement aux adultes jeunes. Cet effet a été principalement attribué à des modifications de la clairance de la créatinine liées à l'âge. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés qui ont une fonction rénale normale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Autres**).

**Sexe :** L'effet du sexe sur la pharmacocinétique du doripénem a été évalué chez des sujets sains des deux sexes. L'ASC du doripénem a été plus élevée de 15 % chez les femmes que chez les hommes. Aucun ajustement de la dose en fonction du sexe n'est recommandé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Autres**).

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du doripénem a été examiné au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes raciaux au niveau de la clairance moyenne du doripénem. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé en fonction de la race (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Autres**).

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique du doripénem n'a pas été étudiée chez des insuffisants hépatiques. Vu que le doripénem ne semble pas passer par un métabolisme hépatique, la pharmacocinétique de DORIBAX<sup>®</sup> ne devrait pas être affectée par le métabolisme hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique**).

**Insuffisance rénale :** Après l'administration d'une dose unique de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup>, l'ASC du doripénem a été plus élevée de 1,6, de 2,8 et de 5,1, respectivement, chez des sujets atteints d'une dysfonction rénale légère (ClCr 51-79 ml/min), modérée (ClCr 31-50 ml/min) et sévère (ClCr ≤ 30 ml/min), par comparaison aux valeurs mesurées chez des sujets sains d'âge équivalent dont la fonction rénale était normale (ClCr ≥ 80 ml/min). L'ajustement posologique est recommandé chez les patients qui présentent une dysfonction rénale modérée à sévère (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques chez des sujets atteints d'insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (ÉT) du doripénem à la suite de l'administration d'une dose unique de 500 mg en perfusion d'une heure à des volontaires sains avec et sans dysfonction rénale sont présentés dans le tableau 1.11.

**Tableau 1.11 : Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du doripénem après l'administration d'une dose unique (500 mg sur 1 h) à des volontaires sains avec et sans dysfonction rénale**

Paramètre pharmacocinétique	Fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min)	Dysfonction rénale légère (ClCr 51-79 ml/min)	Dysfonction rénale modérée (ClCr 31-50 ml/min)	Dysfonction rénale sévère (ClCr 10-30 ml/min)
N <sup>bre</sup> de sujets	8	6	6	6
C <sub>max</sub> (µg/ml)	31,7 (9,20)	41,3 (9,42)	38,5 (5,95)	36,4 (6,28)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	0,5 (0,50-0,50)	0,5 (0,50-0,50)	0,5 (0,25-0,50)	0,5 (0,25-0,75)
ASC <sub>∞</sub> (µg·h/ml)	37,3 (5,35)	61,4 (18,0)	106 (18,6)	190 (26,4)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,11 (0,192)	1,31 (0,377)	2,67 (0,638)	4,62 (0,496)
CL (l/h)	13,7 (1,98)	8,64 (2,05)	4,84 (0,750)	2,68 (0,389)
V <sub>éc</sub> (l)	16,5 (3,57)	13,3 (5,07)	15,7 (3,33)	16,8 (2,77)

<sup>a</sup> Exprimé en médiane (minimum – maximum)

V<sub>éc</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre

**Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue** : L'ajustement posologique de DORIBAX<sup>®</sup> est nécessaire chez les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue**). Dans une étude menée chez 12 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et ayant reçu une dose unique de 500 mg de doripénem en perfusion i.v. de 1 heure, les expositions systémiques au doripénem et à son métabolite M-1 étaient augmentées comparativement aux sujets sains. Les quantités de doripénem et de doripénem-M-1 éliminées lors d'une séance de HFVVC de 12 heures étaient respectivement d'environ 28 % et 10 % de la dose, et lors d'une séance de HDFVVC de 12 heures, elles étaient respectivement d'environ 21 % et 8 % de la dose. Des recommandations posologiques ont été proposées chez les patients sous épuration extra-rénale continue pour atteindre des expositions systémiques au doripénem similaires à celles obtenues chez des sujets ayant une fonction rénale normale et recevant 500 mg de doripénem en perfusion de 1 heure, pour maintenir des concentrations de doripénem au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de 1 µg/ml pendant au moins 35 % de l'intervalle posologique, et pour maintenir les expositions au doripénem et à son métabolite M-1 au-dessous de celles observées lors de l'administration à des sujets sains de 1 g de doripénem en perfusion de 1 heure toutes les 8 heures. Ces recommandations posologiques découlent de données de modélisation obtenues chez des sujets ayant une insuffisance rénale terminale sous épuration extra-rénale continue et prennent en compte les augmentations éventuelles de la clairance non rénale des carbapénèmes chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë par rapport aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique. L'élimination du métabolite doripénem-M-1 a été lente chez les patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue et la demi-vie (et l'ASC) n'a pas été déterminée de manière satisfaisante. Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité que l'exposition obtenue chez des patients sous épuration extra-rénale continue soit plus élevée que celle estimée, et donc plus élevée que les expositions au métabolite observées lors de l'administration à des sujets sains de 1 g de doripénem en perfusion de 1 heure, toutes les huit heures. Les conséquences *in vivo* de l'augmentation des expositions au métabolite ne sont pas connues car les données sur l'activité pharmacologique, à l'exception de l'activité antimicrobienne, ne sont pas disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Thérapie d'épuration extra-rénale continue**). Si la dose de doripénem est augmentée au-dessus de la dose recommandée chez les patients sous épuration extra-rénale continue, l'exposition systémique au métabolite doripénem-M-1 est d'autant plus augmentée. Les conséquences cliniques d'une telle augmentation de l'exposition ne sont pas connues.

Comparativement aux valeurs mesurées chez des sujets sains, les expositions systémiques au doripénem et au doripénem-M-1 sont significativement augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. Dans une étude menée sur six sujets atteints d'insuffisance rénale terminale ayant reçu une dose unique de 500 mg de doripénem en perfusion i.v., la quantité de doripénem et de doripénem-M-1 éliminée durant la séance d'hémodialyse de 4 heures a atteint respectivement environ 46 % et 6 % de la dose.

Il n'existe pas de données suffisantes pour faire des recommandations d'ajustement posologique chez les patients sous dialyse par des méthodes autres que la thérapie d'épuration extra-rénale continue (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue**).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les flacons de DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

Pour connaître les conditions de conservation des solutions pour perfusion, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Conservation de la solution pour perfusion**.

DORIBAX<sup>®</sup> doit être reconstitué et ensuite dilué avant la perfusion (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DORIBAX<sup>®</sup> (doripénem pour injection) est présenté en flacons stériles en verre transparent de 20 ml à usage unique contenant 500 mg (sous forme anhydre) de poudre stérile de doripénem.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

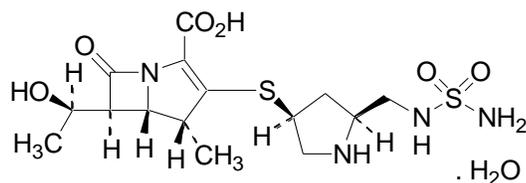
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : doripénem monohydraté

Nom chimique : (+)-acide (4*R*,5*S*,6*S*)- 6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-3-[[*(3S,5S)*-5-[(aminosulfonylamino)méthyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O; 438,52 (420,51 sous forme anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le doripénem monohydraté est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé légèrement jaunâtre. Il est assez soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol. La valeur pK<sub>a1</sub> est de 2,8 et la valeur pK<sub>a2</sub>, de 7,9.

## ESSAIS CLINIQUES

### Pneumonies nosocomiales, incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

**Tableau 2.1 : Résumé des essais cliniques de phase III et des données démographiques des patients dans deux essais de phase III chez des adultes atteints de pneumonie nosocomiale**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets <sup>a</sup>	Données démographiques : sexe âge moyen (intervalle)
DORI-09 (Essai n° 1)	Étude multicentrique, randomisée, ouverte (et à insu interne) visant à comparer le doripénem à l'association pipéracilline-tazobactam dans le traitement de la pneumonie nosocomiale <sup>c</sup>	Traitement : doripénem à 500 mg <sup>d</sup> administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 8 heures ou association pipéracilline-tazobactam à 4,5 g administrée en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les 6 heures pendant 7 à 14 jours <sup>b</sup>	444	309 M, 135 F 58,7 ans (18 à 97 ans)
DORI-10 (Essai n° 2)	Étude multicentrique, randomisée, ouverte (et à insu interne) visant à comparer le doripénem à l'imipénem dans le traitement de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique <sup>c</sup>	Traitement : doripénem à 500 mg <sup>e</sup> administré en perfusion i.v. de 4 heures toutes les 8 heures ou association imipénem-cilastatine à 500 mg en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les 6 heures ou à 1 000 mg sur 1 heure toutes les 8 heures pendant 7 à 14 jours	525	409 M, 116 F 51,5 ans (18 à 93 ans)

<sup>a</sup> Groupe d'analyse en intention de traiter

<sup>b</sup> Les deux schémas thérapeutiques permettaient de passer à la lévofloxacine orale (750 mg une fois par jour) après au moins neuf doses de doripénem ou 12 doses de l'association pipéracilline-tazobactam si les critères du protocole indiquant une amélioration clinique suffisante étaient remplis.

<sup>c</sup> Les deux études ont permis l'utilisation de l'amikacine comme traitement d'appoint.

<sup>d</sup> Dans le groupe d'analyse évaluable sur le plan clinique, 78 % des patients traités par le doripénem et 85 % des patients recevant le traitement de comparaison ont reçu un aminoglycoside en appoint (57 % et 61 %, respectivement, pendant plus de 3 jours).

<sup>e</sup> Dans le groupe d'analyse cliniquement évaluable, 21 % des patients traités par le doripénem et 25 % des patients recevant le traitement de comparaison ont reçu un aminoglycoside en appoint (12 % et 11 %, respectivement, pendant plus de 3 jours).

**Tableau 2.2 : Taux de guérison clinique à la visite de vérification de la guérison<sup>a</sup> dans deux essais de phase III menés auprès d'adultes atteints de pneumonie nosocomiale**

Population	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison			Différence (IC à 95 % <sup>e</sup> )
	N	Guérison %		N	Guérison %		
<b>Essai n° 1</b>							
CE <sup>b</sup>	134	109	81,3	119	95	79,8	1,5 (-9,1 à 12,1)
ITTMc <sup>c</sup>	213	148	69,5	209	134	64,1	5,4 (-4,1 à 14,8)
ME <sup>d</sup>	84	69	82,1	83	65	78,3	3,8 (-9,4 à 17,1)
<b>Essai n° 2</b>							
CE <sup>b</sup>	126	86	68,3	122	79	64,8	3,5 (-9,1 à 16,1)
ITTMc <sup>c</sup>	244	144	59,0	249	144	57,8	1,2 (-7,9 à 10,3)
ME <sup>d</sup>	116	80	69,0	110	71	64,5	4,4 (-8,7 à 17,6)

<sup>a</sup> Visite de vérification de la guérison 6 à 20 jours après la fin du traitement

<sup>b</sup> Cliniquement évaluable

<sup>c</sup> Patients évaluable pour l'analyse en intention de traiter cliniquement modifiée

<sup>d</sup> Microbiologiquement évaluable

<sup>e</sup> L'IC à 95 % bilatéral est basé sur l'approximation normale de la différence entre deux proportions binomiales avec correction de continuité.

**Tableau 2.3 : Taux de guérison microbiologique par agent pathogène chez les adultes microbiologiquement évaluable atteints de pneumonie nosocomiale<sup>a</sup>**

Agent pathogène	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%
<b>Essai n° 1</b>						
<b>Aérobies à Gram positif</b>						
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	14	13	92,9	15	15	100,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	6	85,7	6	5	83,3
<b>Aérobies à Gram négatif</b>						
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	11	100,0	6	5	83,3
<i>Escherichia coli</i>	9	7	77,8	8	7	87,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	11	78,6	11	7	63,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	8	100,0	10	8	80,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	15	83,3	17	12	70,6
<b>Essai n° 2</b>						
<b>Aérobies à Gram positif</b>						
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	17	12	70,6	21	15	71,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	8	88,9	7	7	100,0
<b>Aérobies à Gram négatif</b>						
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	12	75,0	10	7	70,0
<i>Escherichia coli</i>	12	9	75,0	17	10	58,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	12	80,0	10	6	60,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	32	25	78,1	37	30	81,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	13	65,0	14	5	35,7

<sup>a</sup> À la visite de vérification de la guérison (6 à 20 jours après la fin du traitement)

<sup>b</sup> N : nombre d'isolats uniques au départ

<sup>c</sup> n : nombre d'agents pathogènes évalués comme étant éradiqués.

## Infections intra-abdominales compliquées

**Tableau 2.4 : Résumé des essais cliniques de phase III et des données démographiques des patients dans deux essais de phase III chez des adultes atteints d'infections intra-abdominales compliquées**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets <sup>a</sup>	Données démographiques : sexe âge moyen (intervalle)
DORI-07 (Essai n° 1)	Étude multicentrique, randomisée, à double insu comparant le doripénem au méropénem dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées	Traitement : doripénem à 500 mg administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 8 heures ou méropénem à 1 g en perfusion i.v. de 3 à 5 minutes toutes les 8 heures pendant 5 à 14 jours <sup>b</sup>	471	290 M, 181 F 47,4 ans (18 à 93 ans)
DORI-08 (Essai n° 2)	Étude multicentrique, randomisée, à double insu comparant le doripénem au méropénem dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées	Traitement : doripénem à 500 mg administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 8 heures ou méropénem à 1 g en perfusion i.v. de 3 à 5 minutes toutes les 8 heures pendant 5 à 14 jours <sup>b</sup>	475	297 M, 178 F 46,2 ans (18 à 96 ans)

<sup>a</sup> Groupe d'analyse en intention de traiter

<sup>b</sup> Les deux schémas thérapeutiques permettaient de passer à l'association amoxicilline-clavulanate orale (875/125 mg deux fois par jour) après au moins neuf doses du médicament à l'étude administré par voie i.v. si les critères spécifiés dans le protocole indiquant une amélioration clinique suffisante étaient remplis.

**Tableau 2.5 : Taux de guérison clinique à la visite de vérification de la guérison<sup>a</sup> dans deux essais de phase III menés auprès d'adultes atteints d'infections intra-abdominales compliquées**

Population	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison			Différence (IC à 95 % <sup>e</sup> )
	N	Guérison	%	N	Guérison	%	
ME <sup>b</sup>	325	275	84,6	309	260	84,1	0,5 (-5,5 à 6,4)
ITTM <sup>c</sup>	395	301	76,2	375	290	77,3	-1,1 (-7,4 à 5,1)
CE <sup>d</sup>	380	324	85,3	378	326	86,2	-1,0 (-6,2 à 4,3)

<sup>a</sup> Visite de vérification de la guérison 21 à 60 jours après la fin du traitement

<sup>b</sup> Microbiologiquement évaluable

<sup>c</sup> Patients évaluable pour l'analyse en intention de traiter microbiologiquement modifiée

<sup>d</sup> Cliniquement évaluable

<sup>e</sup> L'IC à 95 % bilatéral est basé sur l'approximation normale de la différence entre deux proportions binomiales avec une correction de continuité.

**Tableau 2.6 : Taux de guérison microbiologique par agent pathogène chez des adultes microbiologiquement évaluables atteints d'infections intra-abdominales compliquées<sup>a</sup>**

Agent pathogène	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%
<b>Aérobies à Gram positif</b>						
<i>Streptococcus constellatus</i>	10	9	90,0	7	5	71,4
<i>Streptococcus intermedius</i>	36	30	83,3	29	21	72,4
<b>Anaérobies à Gram positif</b>						
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13	11	84,6	14	11	78,6
<b>Aérobies à Gram négatif</b>						
<i>Escherichia coli</i>	216	189	87,5	199	168	84,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	25	78,1	20	19	95,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	34	85,0	32	24	75,0
<b>Anaérobies à Gram négatif</b>						
<i>Bacteroides caccae</i>	25	23	92,0	19	18	94,7
<i>Bacteroides fragilis</i>	67	56	83,6	68	54	79,4
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	34	30	88,2	36	32	88,9
<i>Bacteroides uniformis</i>	22	19	86,4	18	15	83,3
<i>Bacteroides vulgatus</i>	11	11	100,0	8	6	75,0

<sup>a</sup> À la visite de vérification de la guérison (21 à 60 jours après la fin du traitement)

<sup>b</sup> N : nombre d'isolats uniques au départ

<sup>c</sup> n : nombre d'agents pathogènes évalués comme étant éradiqués.

## Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite

**Tableau 2.7 : Résumé des essais cliniques de phase III et des données démographiques des patients dans deux essais de phase III chez des adultes atteints d'infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets <sup>a</sup>	Données démographiques : sexe âge moyen (intervalle)
DORI-05 (Essai n°1)	Étude multicentrique, randomisée, à double insu comparant le doripénem à la lévofloxacine dans le traitement des infections urinaires compliquées ou de la pyélonéphrite	Traitement : doripénem à 500 mg administré en perfusion de 1 heure toutes les 8 heures ou lévofloxacine à 250 mg en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 24 heures pendant 10 jours (jusqu'à 14 jours chez les patients présentant une bactériémie au départ) <sup>b</sup>	748	288 M, 460 F 51,2 ans (18 à 93 ans)
DORI-06 (Essai n° 2)	Étude ouverte, multicentrique, à un seul groupe évaluant le doripénem dans le traitement des infections urinaires inférieures compliquées ou de la pyélonéphrite	Traitement : doripénem à 500 mg administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 8 heures pendant 10 jours (jusqu'à 14 jours chez les patients présentant une bactériémie au départ) <sup>b</sup>	423	176 M, 247 F 52,0 ans (18 à 97 ans)

<sup>a</sup> Groupe d'analyse en intention de traiter

<sup>b</sup> Les deux schémas thérapeutiques permettaient de passer à la lévofloxacine orale (250 mg toutes les 24 heures) après au moins neuf doses du médicament à l'étude administré par voie i.v. si les critères spécifiés dans le protocole indiquant une amélioration clinique suffisante étaient remplis.

**Tableau 2.8 : Éradication microbiologique et taux de guérison clinique à la visite de vérification de la guérison<sup>a</sup> dans deux essais de phase III menés auprès d'adultes atteints d'infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite**

Population	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison			Différence (IC à 95 % <sup>e</sup> )
	N	Guérison	%	N	Guérison	%	
ME <sup>b</sup>	530	439	82,8	265	221	83,4	-0,6 (-6,4 à 5,2)
ITTM <sup>c</sup>	664	537	80,9	321	251	78,2	2,7 (-3,0 à 8,3)
CE <sup>d</sup>	543	511	94,1	266	240	90,2	3,9 (-0,5 à 8,2)

<sup>a</sup> Visite de vérification de la guérison 5 à 11 jours après la fin du traitement

<sup>b</sup> Microbiologiquement évaluable (éradication microbiologique)

<sup>c</sup> Patients évaluable pour l'analyse en intention de traiter microbiologiquement modifiée (éradication microbiologique)

<sup>d</sup> Cliniquement évaluable (guérison clinique)

<sup>e</sup> L'IC à 95 % bilatéral est basé sur l'approximation normale de la différence entre deux proportions binomiales avec correction de continuité.

**Tableau 2.9 : Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez des adultes microbiologiquement évaluable atteints d'infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite<sup>a</sup>**

Agent pathogène	DORIBAX <sup>®</sup>			Traitement de comparaison		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	%
<b>Aérobies à Gram négatif</b>						
<i>Escherichia coli</i>	357	313	87,7	211	184	87,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	26	78,8	8	5	62,5
<i>Proteus mirabilis</i>	30	22	73,3	15	13	86,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	8	80,0	1	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	19	70,4	7	5	71,4

<sup>a</sup> À la visite de vérification de la guérison 5 à 11 jours après la fin du traitement

<sup>b</sup> N : nombre d'isolats uniques au départ

<sup>c</sup> n : nombre d'agents pathogènes évalués comme étant éradiqués.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamie

Pharmacologie liée à l'innocuité

Des études *in vitro* et *in vivo* ont été menées pour caractériser les effets pharmacologiques non microbiologiques du doripénem. Les doses utilisées pour les études pharmacologiques *in vivo* sur l'innocuité ont entraîné une concentration plasmatique de doripénem égale ou supérieure à celle obtenue dans les études cliniques humaines.

Dans les études pharmacologiques sur l'innocuité (rat : SNC; cardiovasculaire : dosage du gène humain éther-à-go-go (HERG), fibres de Purkinje de chien, rat anesthésié, chien conscient), le

doripénem n'a eu aucun effet *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 300 µM ni aucun effet *in vivo* aux doses évaluées.

Aucun effet lié au doripénem n'a été observé dans les études sur la fonction respiratoire, la fonction rénale ou la motilité gastro-intestinale.

### Crises convulsives

On a mené une série d'études afin de caractériser le doripénem pour des activités pharmacologiques impliquant un potentiel de crises convulsives.

Le doripénem a été comparé à d'autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines pour déterminer son affinité de liaison avec le récepteur GABA. Quand il a été évalué à des concentrations se situant entre 0,3 et 10 mM, le doripénem n'a pas été en mesure de déloger appréciablement un agoniste du GABA<sub>A</sub> du site récepteur GABA<sub>A</sub> dans les membranes synaptiques du cerveau de souris. À une concentration de 10 mM, trois autres antibiotiques (l'imipénem, le panipénem et céfazoline) ont entraîné un déplacement à plus de 90 % du <sup>3</sup>H-muscimol de son site de liaison, tandis que le méropénem a entraîné un déplacement à environ 50 %.

On a évalué le doripénem pour déterminer sa capacité à causer des crises convulsives ou une activité neurologique de type convulsif chez la souris, le rat et le chien. Après son administration directe dans le ventricule latéral de souris, le doripénem n'a pas entraîné de convulsions à des doses au moins 10 fois supérieures aux doses d'imipénem, de panipénem et de céfazoline ayant entraîné des convulsions. De même, les données semblent indiquer que le doripénem a un effet convulsivant plus faible que l'imipénem ou le méropénem lorsqu'il est administré par injection intraventriculaire ou intraveineuse chez des chiens et des rats sur lesquels on avait implanté des électrodes EEG.

L'interaction du doripénem avec le valproate de sodium, un antiépileptique, a été évaluée chez le rat. Dans un modèle de crise convulsive provoquée par le pentylénététrazol, le doripénem à raison de 100 à 1 000 mg/kg administrés par voie intraveineuse n'a eu aucune influence sur les effets anticonvulsivants du valproate de sodium. Dans un modèle de crise convulsive provoquée par la bicuculline, le doripénem à 300 mg/kg ou à 1 000 mg/kg par voie intraveineuse n'a eu aucune influence sur les effets anticonvulsivants du valproate de sodium. Il s'est avéré que les médicaments de comparaison panipénem-bétamipron et méropénem interféraient avec les effets anticonvulsivants du valproate de sodium dans ces modèles.

### **Pharmacocinétique**

Le doripénem a une demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) < 1 heure chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination; il n'y a aucun signe d'accumulation dans les tissus après l'administration de doses répétées. L'excrétion du doripénem dans la bile est minime. Bien qu'une certaine quantité de doripénem passe dans le lait maternel, la majorité du médicament est éliminé dans les 24 heures. Chez les animaux jeunes ou adultes, le doripénem s'achemine surtout vers les reins. Chez la rate gravide, le transfert du doripénem au fœtus est limité.

On a observé un métabolisme important du doripénem *in vivo* chez le rat; il est plutôt limité chez le chien et le singe. Le doripénem subit une rupture rapide du cycle bêta-lactame dans le plasma et les reins, formant ainsi un métabolite biologiquement inactif, l'acide doripénem dicarboxylique (doripénem-M-1). Le doripénem est très peu métabolisé par le cytochrome hépatique P450 et est moins susceptible d'être hydrolysé par l'enzyme rénale déhydropeptidase-I (DHP-I) chez l'être humain et les animaux que les autres carbapénems. La cilastatine (inhibiteur de la DHP-I) administrée aux singes n'augmente pas les concentrations plasmatiques du doripénem. Ni le doripénem ni le doripénem-M-1 n'induisent ou n'inhibent les isoformes du cytochrome P450.

Le doripénem a réduit les concentrations plasmatiques de l'acide valproïque lorsque les deux médicaments ont été co-administrés chez le singe et chez le rat. Le probénécide, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire, augmente les concentrations plasmatiques du doripénem chez le singe. Cependant, le doripénem ne sert pas de substrat pour la glycoprotéine P ou les protéines de transport OAT1 et OAT3 sensibles au probénécide.

## **Pharmacologie humaine**

### **Pharmacodynamie**

Au cours d'une étude croisée, contrôlée par placebo et par témoin positif portant sur l'intervalle QT, 60 sujets sains ont été randomisés pour recevoir soit une dose de 500 mg de DORIBAX<sup>®</sup> par voie i.v. sur une heure toutes les huit heures × quatre doses, soit une dose de 1 g de DORIBAX<sup>®</sup> par voie i.v. sur une heure toutes les huit heures × quatre doses, soit un placebo, soit une dose orale unique du médicament témoin. Avec les doses de 500 mg et de 1 g de DORIBAX<sup>®</sup>, aucun effet significatif sur l'intervalle QT n'a été observé aux concentrations plasmatiques maximales ou à tout autre moment (voir le tableau 2.10).

### **Pharmacocinétique**

#### ***In vitro***

#### **Liaison aux protéines plasmatiques**

La liaison moyenne *in vitro* aux protéines plasmatiques à une concentration plasmatique élevée de 100 µg/ml était de 8,1 % dans un pool de plasma humain. Les protéines auxquelles le doripénem se liait n'ont pas été identifiées.

#### **Métabolisme *in vitro***

Une étude utilisant des microsomes hépatiques humains a été menée pour déterminer si le doripénem était un substrat des enzymes du cytochrome P450. Les résultats de l'étude indiquent que le doripénem n'est pas un substrat important pour les isoenzymes hépatiques humaines du CYP et que les voies CYP du métabolisme hépatique ont peu ou pas d'incidence sur l'élimination du doripénem.

### Induction et inhibition des enzymes

Le doripénem et son principal métabolite (inactif) n'ont pas d'activité en tant qu'inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du CYP des microsomes humains, et ils n'ont pas induit l'expression d'isoenzymes du CYP ou d'uridine diphosphate glucuronyltransférase dans des cultures d'hépatocytes humains.

### ***In vivo***

Des études de pharmacologie clinique ont été menées afin d'évaluer l'effet de la fonction rénale et de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du doripénem. L'effet de doses thérapeutiques et suprathérapeutiques de doripénem sur les intervalles de l'électrocardiogramme a aussi été évalué. Consulter le tableau 2.10.

**Tableau 2.10 : Études de pharmacologie clinique – insuffisance rénale, sexe et intervalles électrocardiographiques**

Étude	Plan de l'étude/ N <sup>bre</sup> de sujets	Posologie	Résultats et conclusions
<b>DORI-02</b> Étude ouverte, contrôlée de phase I évaluant l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du doripénem administré par voie intraveineuse chez des sujets atteints d'insuffisance rénale	Étude ouverte, sans randomisation, contrôlée et à dose unique  n = 32 (M = 27; F = 5)	Doripénem pour injection intraveineuse : – 500 mg x 30 min, dose unique	L'importance de l'exposition systémique (ASC <sub>0</sub> ) au doripénem dans les groupes de patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, grave et terminale (perfusion post-dialyse) était, en moyenne, 1,61, 2,83, 5,10 et 7,30 fois supérieure à celle des témoins sains regroupés. La demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne semblait augmenter en fonction de la diminution de la fonction rénale, passant d'environ 1 heure (témoins sains) à 5 heures (insuffisance rénale grave); chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), les valeurs moyennes étaient d'environ 6 heures (perfusion post-dialyse) et 9 heures (perfusion pré-dialyse). Les estimations de la clairance avaient tendance à diminuer avec la baisse de la fonction rénale, passant d'une moyenne de 8,64 l/h (insuffisance légère) à 1,99 l/h (IRT, perfusion post-dialyse). Le volume de distribution moyen apparent du doripénem à l'état d'équilibre (environ 13 à 17 litres) ne changeait pas beaucoup en fonction du degré d'insuffisance rénale. Donc, la demi-vie terminale apparente plus longue chez les sujets atteints d'insuffisance rénale était le résultat de la clairance moindre du doripénem. La clairance rénale moyenne du doripénem chez les sujets témoins était de 11,3 l/h, ce qui est en théorie semblable au taux de filtration glomérulaire chez l'être humain, et elle diminuait à mesure que le degré d'insuffisance rénale augmentait.
<b>DORI-NOS-1005</b> Étude ouverte sur la pharmacocinétique évaluant le doripénem chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse	Étude sans randomisation, ouverte, en 2 périodes, contrôlée et à dose unique  n = 12 (M = 10; F = 2)	Doripénem pour injection intraveineuse : – 500 mg x 60 min, dose unique	L'importance de l'exposition systémique au doripénem dans les périodes de perfusion pré-dialyse et post-dialyse chez les sujets atteints d'IRT était, en moyenne, 3,3 et 7,7 fois celle observée chez les sujets sains présentant une fonction rénale normale. L'importance de l'exposition systémique, jusqu'à la dernière concentration quantifiable de doripénem-M-1 dans les périodes de pré-dialyse et de post-dialyse chez les sujets atteints d'IRT était, en moyenne, 15 et 39 fois celle observée chez les sujets sains présentant une fonction rénale normale. La quantité moyenne estimée de doripénem-M-1 dans le dialysat était de 259 mg (52 % de la dose), ce qui semble indiquer que le doripénem et le doripénem-M-1 sont rapidement éliminés durant une séance d'hémodialyse chez des sujets atteints d'IRT. Le doripénem à 500 mg, perfusé sur 1 heure chez des sujets sains (dose unique) et des sujets atteints d'IRT (deux doses uniques à 8 jours d'intervalle), était sûr et bien toléré.
<b>DORI-NOS-1006</b> Étude monocentrique ouverte sur la pharmacocinétique évaluant le doripénem chez des adultes sains âgés et plus jeunes	Étude sans randomisation, ouverte et à dose unique  n = 24 (M = 12, F = 12)	Doripénem pour injection intraveineuse : – 500 mg x 60 min, dose unique	Les valeurs de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du doripénem pour une perfusion de 500 mg x 60 minutes chez des sujets âgés étaient supérieures de 49 % et de 23 % aux valeurs respectives chez les sujets jeunes. La même tendance a été observée pour le doripénem-M-1. De même, les valeurs de l'ASC et de la C <sub>max</sub> chez les femmes étaient supérieures de 15 % et de 13 % aux valeurs respectives chez les hommes. Ainsi, l'exposition au doripénem était plus élevée chez les sujets âgés et chez les femmes comparativement aux sujets jeunes et aux hommes. Comme dans le cas du doripénem, les valeurs de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du doripénem-M-1 chez les sujets âgés étaient supérieures d'environ 50 % aux valeurs respectives chez les sujets jeunes.

**Tableau 2.10 : Études de pharmacologie clinique – insuffisance rénale, sexe et intervalles électrocardiographiques (suite)**

Étude	Plan de l'étude/ N <sup>bre</sup> de sujets	Posologie	Résultats et conclusions
<b>DORI-NOS-1001</b> Étude croisée, randomisée, contrôlée à double insu par placebo et témoin positif évaluant les intervalles de l'électrocardiogramme chez des adultes sains recevant de multiples perfusions de doripénem à des doses thérapeutiques et supratherapeutiques	Étude croisée en quatre phases, randomisée, contrôlée à double insu par placebo et témoin positif, à double placebo et à doses multiples  n = 60 (M = 32; F = 28)	Doripénem pour injection intraveineuse : – 500 mg x 60 min q8h (4 doses) – 1 000 mg x 60 min q8h (4 doses)  Comprimés de moxifloxacine orale : – 400 mg, dose unique  Placebo (pour le doripénem et la moxifloxacine)	Les paramètres pharmacocinétiques du doripénem et du doripénem-M-1 étaient concordants entre traitements à 500 mg et à 1 000 mg. La hausse de l'exposition correspondait à l'augmentation de la dose. L'administration de doses multiples de doripénem à des doses thérapeutiques et supratherapeutiques n'a pas été associée à un allongement de l'intervalle QT et QT <sub>c</sub> ni à des changements de fréquence cardiaque ou d'autres paramètres électrocardiographiques (pouls, complexe QRS, morphologie de l'onde T et de l'onde U) chez ces adultes sains.

M : sujets masculins; F : sujets féminins

## MICROBIOLOGIE

### Mécanisme d'action

Le doripénem est un agent antibactérien bêta-lactame synthétique à large spectre de la famille des carbapénems qui exerce une activité antibactérienne *in vitro* contre les bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et négatif. Le doripénem a le même mode d'action bactéricide que les autres bêta-lactamines, c'est-à-dire qu'il cible les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) afin d'inhiber la biosynthèse des parois cellulaires bactériennes, et il a une grande affinité pour plusieurs PLP importantes chez des espèces sensibles. Chez *S. aureus*, le doripénem se lie aux PLP-1, PLP-2 et PLP-4. Chez *E. coli* et *P. aeruginosa*, il se lie aux PLP-2, qui participent à l'entretien de la morphologie cellulaire, ainsi qu'aux PLP-3 et PLP-4.

### Interaction avec les autres antimicrobiens

Une activité additive ou une faible synergie a été observée avec l'amikacine et la lévofloxacine à l'encontre de *Pseudomonas aeruginosa*, et avec la daptomycine, le linézolide, la lévofloxacine et la vancomycine contre les pathogènes à Gram positif.

### Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne au doripénem comprennent une inactivation de la substance active par des enzymes hydrolysant les carbapénems, une mutation ou acquisition de PLP, une diminution de la perméabilité de la membrane externe et un efflux actif. Le doripénem résiste à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases (y compris par les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et négatif) à l'exception des bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénems.

### Résistance croisée

Bien qu'une résistance croisée puisse se produire, certaines souches présentant une résistance à d'autres carbapénems pourraient être sensibles au doripénem.

### Sélection de résistance *in vitro*

À une concentration quatre fois supérieure à la CMI (concentration minimale inhibitrice), une sélection *in vitro* favorisant des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistant au doripénem s'est produite à une fréquence  $< 2 \times 10^{-9}$  pour sept des huit souches exposées au doripénem.

### Spectre d'activité

Le doripénem s'est montré actif contre la plupart des souches des micro-organismes ci-dessous, tant *in vitro* que dans les infections cliniques, tel que décrit dans la section **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**.

Le tableau 2.11 présente des renseignements sur l'activité *in vitro* des isolats cliniques; les données proviennent d'études de surveillance, d'études *in vitro* et d'essais cliniques de phase III.

**Tableau 2.11 : Activité *in vitro* du doripénem vis-à-vis des micro-organismes pathogènes (isolats cliniques) contre lesquels l'efficacité clinique du doripénem a été démontrée**

Micro-organisme	N <sup>bre</sup> d'isolats	Intervalle	CMI (µg/ml)	
			50 %	90 %
<b>Aérobies à Gram positif</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	475	≤ 0,06 à 1	≤ 0,06	0,5
<i>Streptococcus intermedius</i>	86	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,03
<i>Streptococcus constellatus</i>	15	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,012
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	759	≤ 0,06 à 2	≤ 0,06	≤ 0,06
<b>Aérobies à Gram négatif</b>				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 331	≤ 0,5 à ≥ 8	2	≥ 8
<i>Enterobacter cloacae</i>	41	≤ 0,03 à 1	0,12	0,5
<i>Escherichia coli</i>	1 008	≤ 0,06 à 0,25	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	191	≤ 0,015 à 1	≤ 0,10	≤ 0,20
<i>Haemophilus influenzae</i>	81	≤ 0,06 à 0,5	0,12	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	125	≤ 0,06 à 1	0,12	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	522	≤ 0,06 à 8	0,5	4
<b>Anaérobies</b>				
<i>Bacteroides fragilis</i>	116	0,25 à 16	0,5	1
<i>Bacteriodes thetaiotaomicron</i>	44	0,12 à 2	0,5	1
<i>Bacteroides caccae</i>	46	0,12 à 8	0,25	0,5
<i>Bacteroides uniformis</i>	38	0,12 à 8	0,25	0,5
<i>Bacteroides vulgatus</i>	21	0,12 à 8	0,12	0,25
<i>Peptostreptococcus micros</i>	30	≤ 0,03 à 0,25	0,06	0,25

Les données *in vitro* qui suivent sont disponibles, mais leur portée clinique n'est pas connue. L'efficacité du doripénem pour traiter les infections cliniques causées par ces micro-organismes n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques pertinents et bien contrôlés.

Le tableau 2.12 fournit des renseignements sur l'activité *in vitro* des isolats cliniques; les données proviennent d'études de surveillance, d'études *in vitro* et d'essais cliniques de phase III.

**Tableau 2.12 : Activité *in vitro* du doripénem contre des micro-organismes pathogènes (isolats cliniques) pour lesquels l'efficacité clinique n'a pas été démontrée**

Micro-organisme	N <sup>bre</sup> d'isolats	Intervalle	CMI (µg/ml)	
			50 %	90 %
<b>Aérobies à Gram positif</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i>	413	≤ 0,06 à 8	4	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>a</sup>	1 038	≤ 0,06 à ≥ 16	1	8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>a</sup>	154	≤ 0,06 à ≥ 16	8	≥ 16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	205	≤ 0,013 à 0,25	≤ 0,025	≤ 0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	152	≤ 0,004 à 0,06	≤ 0,016	≤ 0,016
<i>Streptococcus</i> du groupe <i>Viridans</i>	100	0,016 à > 32	0,03	0,25
<b>Aérobies à Gram négatif</b>				
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	42	0,2 à 100	0,8	3,1
<i>Aeromonas</i> spp.	31	0,06 à 8	0,5	2
<i>Citrobacter diversus</i>	25	0,016 à 0,06	0,03	0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	101	≤ 0,025 à 0,8	≤ 0,10	≤ 0,40
<i>Enterobacteriaceae</i>	1 830	≤ 0,03 à 32	≤ 0,03	0,06
<i>Enterobacter aerogenes</i>	54	0,025 à 6,2	0,2	0,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	115	≤ 0,015 à 0,8	≤ 0,1	≤ 0,1
<i>Morganella morganii</i>	116	0,06 à 1,6	0,8	≤ 0,8
<i>Proteus vulgaris</i>	79	0,06 à 2	≤ 0,5	≤ 0,8
<i>Providencia rettgeri</i>	85	0,06 à 100	≤ 0,4	≤ 1,6
<i>Providencia stuartii</i>	96	≤ 0,12 à 1	0,12	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	303	≤ 0,03 à 8	≤ 0,25	≤ 0,5
<b>Anaérobies</b>				
<i>Bacteroides ovatus</i>	27	0,12 à 2	0,5	1
Autres espèces du groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	39	0,12 à 6	0,05	2
<i>Bilophila wadsworthia</i>	21	0,03 à 0,12	0,12	0,12
<i>Clostridium</i> spp.	25	0,03 à 4	1	2
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	21	0,0156 à 0,5	0,06	0,12
<i>Porphyromonas</i> spp.	20	0,03 à 4	0,031	0,5
<i>Prevotella</i> spp.	20	0,03 à 1	0,12	0,25
<i>Suterella wadsworthensis</i>	12	0,06 à 32	4	8

<sup>a</sup> Comprenant les souches sensibles et les souches résistantes à la méthicilline

## Méthodes des épreuves de sensibilité

### Techniques de dilution

On utilise des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée. Les procédures normalisées s'appuient sur une méthode de dilution (milieu liquide ou gélose) ou un équivalent utilisant un inoculum normalisé et des concentrations normalisées de poudre de doripénem. Les valeurs de CMI doivent être interprétées selon les critères décrits dans le tableau 2.13.

### Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui nécessitent la mesure des diamètres de zone fournissent des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. L'une de ces méthodes normalisées requiert l'utilisation de concentrations d'inoculum normalisées. Cette procédure emploie des disques de papier imprégnés de 10 µg de doripénem pour vérifier la sensibilité des micro-organismes à ce dernier. Les résultats doivent être interprétés selon les critères présentés dans le tableau 2.13.

### Techniques pour les anaérobies

Pour les bactéries anaérobies, la sensibilité au doripénem (CMI) doit être déterminée par des méthodes d'analyse normalisées. Les valeurs de CMI doivent être interprétées selon les critères décrits dans le tableau 2.13.

**Tableau 2.13 : Critères d'interprétation de la sensibilité pour le doripénem**

	Concentrations minimales inhibitrices (µg/ml)			Méthode des disques (diamètre de la zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<b>Agent pathogène</b>						
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2 à 4	≥ 8	≥ 18	15 à 17	≤ 14
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1	2 à 4	≥ 8	≥ 19	16 à 18	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2 à 4	≥ 8	≥ 19	17 à 18	≤ 16
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1	2 à 4	≥ 8	≥ 18	16 à 17	≤ 15
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	2 à 4	≥ 8	≥ 15	13 à 14	≤ 12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	---	≥ 2 <sup>a</sup>	≥ 25	---	≤ 24
<i>Streptococcus</i> spp. autres que <i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	---	≥ 2 <sup>a</sup>	≥ 25	---	≤ 24
<b>Anaérobies</b> <sup>b</sup>	≤ 1	2 à 4	≥ 8	S.O.	S.O.	S.O.

<sup>a</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement aux antibiogrammes réalisés par une méthode de microdilution en bouillon Mueller-Hinton à concentration en cations ajustée, comportant 2 à 5 % de sang lysé de cheval, inoculé d'une suspension bactérienne directe et incubé en atmosphère ambiante à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

<sup>b</sup> Dilution en milieu gélosé.

La désignation « *sensible* » indique que l'antimicrobien inhibera probablement la croissance de l'agent pathogène si l'antimicrobien présent dans le sang atteint les concentrations obtenues habituellement. La désignation « *intermédiaire* » indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et que, si le micro-organisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments cliniquement utilisables, l'épreuve doit être répétée. Cette catégorie permet d'envisager la possibilité d'une utilisation clinique dans les régions de l'organisme où le médicament est physiologiquement concentré, dans des cas où l'on peut administrer une dose élevée de médicament ou dans les cas où une perfusion prolongée du médicament (quatre heures) est possible. Cette catégorie constitue également une zone tampon qui évite que des facteurs techniques non maîtrisés ne provoquent des écarts importants dans l'interprétation. La désignation « *résistant* » indique que l'antimicrobien n'inhibera probablement pas la croissance du pathogène si la concentration du composé antimicrobien dans le sang atteint les valeurs obtenues habituellement; un autre traitement doit être choisi (voir *Monographie de produit*, **PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Tableau 1.6).

## Contrôle de la qualité

Afin de normaliser les procédures des épreuves de sensibilité, il est nécessaire d'utiliser des micro-organismes de contrôle de la qualité pour vérifier les aspects techniques des procédures. La poudre de doripénem normalisée doit permettre d'obtenir les valeurs de CMI indiquées dans le tableau 2.14. Pour les techniques de diffusion utilisant un disque de 10 µg de doripénem, les critères indiqués dans le tableau 2.14 doivent être respectés.

**Tableau 2.14 : Intervalles de contrôle de la qualité acceptables pour les épreuves de sensibilité**

Micro-organisme de contrôle de la qualité	Concentrations minimales inhibitrices <sup>a</sup> (µg/ml)	Méthode des disques <sup>b</sup> (diamètre de la zone en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC <sup>®</sup> 25923 <sup>ab</sup>	S.O.	33 à 42
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 <sup>b</sup>	0,015 à 0,06	S.O.
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 <sup>b</sup>	0,015 à 0,06	28 à 35
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 <sup>b</sup>	1 à 4	S.O.
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 <sup>b</sup>	0,06 à 0,25	S.O.
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 <sup>b</sup>	S.O.	21 à 31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 <sup>b</sup>	0,12 à 0,5	29 à 35
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 à 0,12	30 à 38
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 à 0,5 <sup>c</sup>	S.O.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0,12 à 1 <sup>c</sup>	S.O.

ATCC<sup>®</sup> est une marque déposée de l'American Type Culture Collection; S.O. : sans objet

<sup>a</sup> Référence CLSI M100-S18, M7-A7, tableaux 3 et 3A;

<sup>b</sup> Référence CLSI M100-S18, M2-A9, tableaux 3 et 3A;

<sup>c</sup> Microdilution en bouillon anaérobie (Référence CLSI M11-A7, tableau 6).

## TOXICOLOGIE

La toxicité du doripénem a été caractérisée par des études sur la toxicité (d'une durée allant jusqu'à 3 mois) menées avec des doses uniques et des doses répétées par voie intraveineuse (i.v.), des études sur la génotoxicité et la toxicité reproductive et développementale, ainsi que des études évaluant la phototoxicité, la tolérabilité locale, les effets antigéniques et hémolytiques potentiels et l'hépatotoxicité.

La toxicité d'une dose unique de doripénem par voie i.v. a été évaluée chez le rat, le lapin et le chien. Une dose unique de 2 000 mg/kg en bolus i.v. a été non toxique chez le rat. Chez le lapin, des perfusions uniques à des doses ≤ 200 mg/kg ont été non néphrotoxiques, tandis que les doses ≥ 400 mg/kg ont causé une néphrotoxicité. Le doripénem a été toxique chez le chien après une dose unique par voie i.v. de 1 000 ou de 2 000 mg/kg. Les principaux organes cibles de la toxicité ont été le rein et le tractus gastro-intestinal. La dose mortelle approximative était > 2 000 mg/kg.

Des études sur la toxicité de doses répétées par voie i.v. ont été menées chez le rat, le lapin et le chien. Le doripénem a été non toxique lorsqu'il a été administré pendant trois mois par voie i.v. à des doses de 300 mg/kg chez le rat et à des doses de 100 mg/kg chez le chien. À des doses quotidiennes de 1 000 mg/kg chez le rat, une diminution du gain pondéral a été observée. À des doses quotidiennes par voie i.v. ≥ 250 mg/kg administrées à des chiens, le tractus gastro-

intestinal a été le principal organe cible. Le doripénem a été non néphrotoxique chez le lapin à des doses aussi élevées que 200 mg/kg administrées quotidiennement pendant cinq jours.

Les études de toxicité pertinentes sont présentées dans le tableau 2.15 ci-dessous.

**Tableau 2.15 : Résumé des études de toxicité pertinentes**

Type d'étude	Espèce/type Sexe/N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg) <sup>a</sup>	Principaux effets observés
Étude de toxicité d'une dose intraveineuse unique chez des rats	Rat (Sprague-Dawley)  6/sexe/groupe	Dose unique, bolus i.v. lent	2 000	Hypopnée légère, selles défaites, urine foncée
Étude de toxicité rénale d'une dose intraveineuse unique chez des lapins	Lapin (Japanese White)  4 M/groupe	Dose unique, perfusion i.v.	200 400 600	200 mg/kg : ↓ consommation d'aliments  400 et 600 mg/kg : ↓ transitoire du poids corporel, ↓ consommation d'aliments, glucose et protéines dans l'urine, CRÉAT : ↑ 48 % (400 mg/kg) et ↑ 138 % (600 mg/kg), AUS : ↑ 40 % (400 mg/kg) et ↑ 160 % (600 mg/kg), granulation fine sur la surface des reins et striations blanchâtres dans le cortex observées bilatéralement à l'autopsie, hypertrophie rénale, reins pâles (400 mg/kg).  Nécrose tubulaire dans le cortex rénal et dilatation tubulaire avec épithélium aplati chez tous les animaux. Les observations microscopiques n'ont révélé aucune relation dose-effet avec les doses de 400 mg/kg et de 600 mg/kg.
Étude de toxicité rénale d'une dose intraveineuse unique chez des lapins	Lapin (Japanese White)  4 M/groupe	Dose unique, perfusion i.v.	250 400	250 mg/kg : ↓ transitoire de la consommation d'aliments, surface des reins à granulations fines et nécrose tubulaire observées au microscope.  400 mg/kg : ↓ transitoire de la consommation d'aliments, diarrhée au jour 2 suivie de la mort d'un animal au jour 3. Présence de protéines, de glucose et de sang occulte dans l'urine. Légère ↑ de la créatinine et de l'AUS, surface des reins à granulations fines et nécrose tubulaire dans le cortex observés au microscope.

Type d'étude	Espèce/type Sexe/N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg) <sup>a</sup>	Principaux effets observés		
Étude de toxicité d'une dose intraveineuse unique chez des chiens	Chien (Beagle)  1/sexe/groupe	Dose unique, perfusion i.v.	1 000	1 000 et 2 000 mg/kg (M et F) : vomissements et légère hypo-activité; selles défaites, mucoïdes ou sanglantes, hématurie, ↓ poids corporel, ↓ consommation d'aliments. Analyse d'urine : sang occulte positif, protéinurie, GR et cellules épithéliales dans le sédiment. Hématologie : ↑ GB, ↑ NEUTRO, ↓ ÉOSINO, ↓ LYMPH, ↓ TCA. Biochimie clinique : ↑ AUS et CRÉAT. Aucune autopsie n'a été effectuée.		
			2 000	2 000 mg/kg : Autopsie : reins pâles, nécrose ou régénération de l'épithélium tubulaire dans le cortex rénal; ↓ cellules principales de la muqueuse gastrique et régénération et dilatation des glandes gastriques chez le mâle; cryptes dilatées en forme de kyste remplis de débris cellulaires dans le duodénum, le côlon et le rectum.		
Étude de toxicité de deux semaines d'une dose intraveineuse chez des chiens (au moyen du test direct de Coombs)	Chien (Beagle)	Perfusion i.v.	10	Rien de notable à signaler. Test de Coombs <i>ex vivo</i> négatif.		
			3 M		14 jours	30
			3 F			<u>100</u>
Étude de toxicité d'un mois, administration intraveineuse à des rats	Rat (Sprague-Dawley)	Bolus i.v. lent	100	Selle défaites à toutes les doses, effet résolu après 2 semaines.  Aux doses ≥ 100 mg/kg, ↑ nombre d'animaux ayant des corps cétoniques et des résultats positifs pour l'urobilinogène (considérés comme des faux positifs en réaction aux substances dérivées du doripénem).  Hypertrophie du cæcum et de la rate, et hypertrophie du centre germinatif de la pulpe blanche de la rate à l'examen histologique avec des doses ≥ 300 mg/kg.		
					28 jours	300
			10 M			<u>1 000</u>
			10 F			

Type d'étude	Espèce/type Sexe/N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg) <sup>a</sup>	Principaux effets observés
Étude de toxicité d'un mois à doses intraveineuses répétées chez des chiens	Chien (Beagle)	Perfusion i.v.	125 <sup>b</sup> 250	250 mg/kg : ↓ poids corporel, ↓ GB, Hb, Ht, plaquettes, ↑ poids des reins
	3/sexe/groupe pour 125 et 250 mg/kg	30-31 jours	500	500 mg/kg : mortalité, selles anormales, refus de s'alimenter, ↓ poids corporel, ↓ consommation d'aliments (F), ↓ GB, Hb, Ht (F), ↓ plaquettes, ↑ poids des reins. Érosion ou ulcère de la muqueuse GI et ballonnement des cellules gastriques pariétales observés chez un animal mort.
	5/sexe/groupe pour 500 mg/kg			
Étude de toxicité d'un mois d'administration intraveineuse chez des chiens	Chien (Beagle)	Perfusion i.v.	40	Rien de notable à signaler.
	3 M	30 jours (2 fois par jour)	100	
	3 F		<u>200</u>	
Étude de toxicité de 3 mois à doses intraveineuses répétées chez des rats	Rat (Sprague-Dawley)	Bolus i.v. lent	100	Selles défaites, ↓ gain de poids corporel (1 000 mg/kg), urine brunâtre, ↓ excrétion totale de Na <sup>+</sup> et de Cl <sup>-</sup> dans l'urine, ↑ poids des reins (1 000 mg/kg chez les M), hypertrophie du cæcum et des reins, aucune anomalie histopathologique dans les reins.  Pour ce qui est de toutes les modifications notées à la fin de la période de médication à l'exception du poids corporel, les valeurs tendaient à revenir à la normale vers la fin de la période de 4 semaines sans traitement.
	10 M	91 jours	<u>300</u>	
	10 F	92 jours	1 000	
Étude de toxicité de 3 mois à doses intraveineuses répétées chez des chiens	Chien (Beagle)	Perfusion i.v.	40	250 mg/kg : ↑ mucus dans les selles, 2 F couchées temporairement (jour 1), résultats positifs pour la bilirubine, légère anémie, légère vacuolisation de l'épithélium tubulaire proximal des reins, ↑ dépôts d'hémosidérine dans la rate, légère infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse du côlon. Hypertrophie du centre germinatif de la pulpe blanche de la rate, chez les F à 40 mg/kg, et chez les M et les F à 100 et à 250 mg/kg.
	3 M	M : 91 jours	<u>100</u>	
	3 F	F : 92 jours	250	

Type d'étude	Espèce/type Sexe/N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg) <sup>a</sup>	Principaux effets observés
Étude de néphrotoxicité à doses intraveineuses répétées chez des lapins	Lapin (Japanese White) 4 M/groupe	Perfusion i.v. 5 jours	0	50 mg/kg : Rien à signaler au niveau du traitement.
			50	
			100	100 mg/kg : Un mort au jour 3; diarrhée observée avant la mort. ↓ consommation d'aliments et poids corporel, légère ↑ créatinine. Gonflement, cortex opaque, substance médullaire rouge foncé et nécrose tubulaire dans le cortex rénal de l'animal mort précocement.
			200	200 mg/kg : un mort au jour 4; diarrhée observée avant la mort. ↓ consommation d'aliments et poids corporel, légère ↑ créatinine ↓ significative du potassium. Gonflement, cortex opaque, substance médullaire rouge foncé et nécrose tubulaire dans le cortex rénal de l'animal mort précocement.  La néphrotoxicité liée au traitement a été estimée supérieure à celle de Tienam <sup>MC</sup> et semblable à celle du céfotiam.
Étude de 5 jours sur la toxicité rénale à doses intraveineuses répétées chez des lapins	Lapin (Japanese White) 4 M/groupe	Perfusion i.v. 5 jours	0	50 et 100 mg/kg : Rien à signaler au niveau du traitement.  200 mg/kg : ↓ consommation d'aliments  Gravité relative de la néphrotoxicité : cefménoxime > céfazoline = biapénem > imipénem-cilastatine = méropénem trihydraté = doripénem
			50	
			100	
			200	
Étude de 1 mois sur la toxicité à doses intraveineuses répétées chez de jeunes chiens	Chien (Beagle) 3 M 3 F	1 mois Perfusion i.v.	0	Aucun mort dans tous les groupes. ↓ de l'activité spontanée chez les F à la dose de 250 mg/kg; selles sanglantes et glaireuses aux doses de 100 mg/kg et de 250 mg/kg. ↓ Ht chez les F recevant la dose de 250 mg/kg au jour 27. Tous les changements étaient réversibles.
			<u>40</u>	
			100 250	
Étude de 1 mois sur la toxicité à doses intraveineuses répétées chez de jeunes chiens	Chien (Beagle) 3 M 3 F	1 mois Perfusion i.v. (deux fois par jour)	0	Rien à signaler au niveau du traitement.
			120	
			160 <u>200</u>	

Type d'étude	Espèce/type Sexe/N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg) <sup>a</sup>	Principaux effets observés
Étude d'hépatotoxicité	Rat (Sprague-Dawley)	14 jours, suivie d'une période de sevrage de 27 ou 28 jours, suivie d'une dose unique de provocation.	0 10 100 (rat)	Rat : Rien de notable à signaler. Chien : ↑ ASAT et ALAT chez un chien, et infiltration localisée de cellules inflammatoires accompagnées d'éosinophiles et de quelques lymphocytes mononucléaires, dépôt d'hémosidérine et légère ↑ des microgranulomes dans l'espace périvasculaire chez un autre chien; on ne connaît pas avec certitude la relation avec l'administration de la dose de provocation.
	6 M Chien (Beagle, race mixte) 4 M	Perfusion i.v.		
Étude d'hépatotoxicité	Chien (Beagle, race mixte) 4-5 M	5 jours par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une période de sevrage de 4 semaines, suivie de l'administration d'une dose unique de provocation. Perfusion i.v.	10 100	Aucun effet lié au traitement sur l'ALAT, l'ASAT, la PhoA, la bilirubine ou l'endotoxine libre pendant ou après la période de traitement, ou à la suite de l'administration de la dose de provocation.

<sup>a</sup> Pour les études à doses répétées, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) la plus élevée est soulignée.

<sup>b</sup> NOAEL < 125 mg/kg

↓ = diminution, ↑ = augmentation, PhoA = phosphatase alcaline, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, GR = globules rouges, GB = globules blancs, NEUTRO = neutrophiles, ÉOSINO = éosinophiles, LYMPH = lymphocytes, AUS = azote uréique sanguine, CRÉAT = créatinine, TCA = temps de céphaline activée.

### *Carcinogénicité*

En raison de la courte durée du traitement et de son utilisation clinique intermittente, aucune étude sur la carcinogénicité à long terme n'a été menée avec le doripénem.

### *Mutagénicité*

Le doripénem n'a eu aucune activité mutagène dans les tests normalisés, y compris le test de mutation inverse bactérienne, l'épreuve d'aberration chromosomique sur des fibroblastes pulmonaires de hamster chinois et le test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris.

### *Téragénicité/Altération de la fertilité*

Une injection intraveineuse de doripénem n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité générale des rats mâles et femelles traités ni sur le développement postnatal ou le rendement reproducteur de la progéniture à des doses aussi élevées que 1 g/kg/jour (d'après l'ASC, au moins égales à l'exposition chez l'être humain à la dose de 500 mg administrée toutes les huit heures).

Les études pertinentes de toxicité pour la reproduction sont présentées au tableau 2.16 ci-dessous.

**Tableau 2.16 : Résumé des études pertinentes de toxicité pour la reproduction**

Type d'étude	Espèce/type Sexe/ N <sup>bre</sup> par groupe	Durée/voie d'administration	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
Étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation	Rat (Sprague-Dawley) 24 M 24 F	Perfusion i.v.  M : 9 semaines avant l'accouplement – retrait;  F : 2 semaines avant l'accouplement – Jour de gestation 7	100 300 1 000	Aucun effet toxique important  Valeurs NOAEL (mg/kg/jour) : Toxicité générale chez les parents femelles et mâles : 1 000 Toxicité reproductive chez les parents femelles et mâles : 1 000 Toxicité développementale chez les embryons et les fœtus : 1 000
Étude du développement embryo-fœtal : Étude de tératologie chez le rat	Rat (Sprague-Dawley)  35 F/groupe	Perfusion i.v.  Jours de gestation 7 à 17	100 300 1 000	1 000 mg/kg : ↓ consommation d'aliments, inhibition du gain de poids corporel  1 000 mg/kg : Mise bas anormale chez un animal (tous les rats mort-nés)  Valeurs NOAEL (mg/kg/jour) : Toxicité générale chez la mère : 300 Toxicité reproductive chez la mère : 300 Toxicité développementale chez les fœtus et les rats : 1 000
Étude sur l'administration intraveineuse pendant la période de l'organogenèse chez des lapins	Lapin (Japanese White)  14 à 16 F/groupe	Perfusion i.v.  Jours de gestation 6-à 8	12,5 25 50	25 et 50 mg/kg : fèces molles transitoires, ↓ du gain de poids et/ou de la consommation d'aliments chez la mère et hypertrophie du cæcum. Urine rouge-brun (faux positif pour les substances dérivées du doripénem) avec la dose de 50 mg/kg à partir du jour 7.  Valeurs NOAEL (mg/kg/jour) : Toxicité générale chez la mère : 12,5 Toxicité reproductive chez la mère : 50 Toxicité développementale chez les fœtus et les rats : 50
Étude du développement embryo-fœtal : Effets sur la performance de l'allaitement des rats	Rat (Sprague-Dawley)  11 à 12 F/groupe	i.v.  Jours de gestation 7 à 17 (F <sub>0</sub> seulement)	30 100 300 1 000	1 000 mg/kg : Mort pendant la mise bas  Valeurs NOAEL (mg/kg/jour) : Toxicité reproductive chez la mère : 300 Toxicité développementale chez les rats : 1 000
Étude sur le développement avant et après la mise bas et le fonctionnement de la mère	Rat (Sprague-Dawley)  18 à 20 F/groupe	i.v.  Jour de gestation 7 au Jour de lactation 21 (F <sub>0</sub> seulement)	100 300 600 1 000	Aucun effet toxique important  Valeurs NOAEL (mg/kg/jour) : Toxicité générale chez la mère : 1 000 Toxicité reproductive chez la mère : 1 000 Toxicité développementale chez les rats : 1 000

Dose sans effet indésirable observé (NOAEL), ↓ = diminution, ↑ = augmentation

## Autres études

### Antigénicité

Une antigénicité sensibilisante a été observée avec le doripénem administré par voie i.v. lorsqu'il a été combiné avec un adjuvant et/ou une protéine conjuguée chez la souris et le cobaye, cette antigénicité étant comparable à celle observée avec l'imipénem. On a observé une faible réactivité immunologique croisée entre l'imipénem et le doripénem; cependant, aucune réactivité croisée n'a été observée entre le doripénem et les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicilline G, céphalothine, flomoxef).

### Effets hémolytiques

La réaction directe de Coombs avec le doripénem, en utilisant des globules rouges humains ou du sang de chien *ex vivo*, a été négative, ce qui indique qu'il n'existe qu'une très faible probabilité de réaction hémolytique indésirable.

### Hépatotoxicité

La toxicité hépatique du doripénem a été évaluée chez le rat et le chien. Aucun signe manifeste de toxicité ou de pathologie hépatique n'a été observé.

### Tolérance locale

L'irritation vasculaire et musculaire associée au doripénem a été étudiée chez le lapin. Les dommages vasculaires et musculaires étaient comparables à ceux observés avec une solution physiologique salée, et l'irritation locale du médicament était faible. Il est improbable que l'administration intraveineuse du doripénem ait des effets indésirables graves, même en cas d'erreur d'administration durant son utilisation clinique (injection dans un muscle).

### Phototoxicité

Le doripénem n'était pas phototoxique lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à des souris pendant cinq jours à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg.

## RÉFÉRENCES

1. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo S, Schroeder E, Lee M, Kaniga K, Ketter N, Prokocimer P, Friedland I. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin.* 11 juin 2008.
2. Chastre J, Wunderlink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia; a multicentre randomized study. *Crit Care Med* 2008;36(4):1089-1096.
3. Merchant S, Gast C, Nathwani D, Lee M, Quintana A, Ketter N, Friedland I, Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther* 2008 Apr;30(4):717-33.
4. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Ther* 2008;30(5):868-883.
5. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. Intravenous doripenem 500 mg versus levofloxacin 250 mg with an option to switch to oral therapy for the treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; publication électronique avant la parution le 6 juillet 2009.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 7<sup>th</sup> ed. Approved Standard CLSI Document M7-A7. Wayne, PA; Jan 2006:26 (No. 2).
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 3<sup>rd</sup> ed. Approved Standard NCCLS Document M11-A6. Wayne, PA; Jan 2006:24 (No. 2).
8. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards antimicrobial disk susceptibility tests. 9<sup>th</sup> ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A9. Wayne, PA; Jan 2006:23 (No. 1).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr DORIBAX®**

Doripénem pour injection

Poudre stérile pour perfusion intraveineuse

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DORIBAX®. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament. Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de DORIBAX® au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

DORIBAX® est utilisé pour le traitement des infections bactériennes. Votre médecin vous a prescrit DORIBAX® pour traiter l'une des infections suivantes :

- pneumonie se manifestant dans un hôpital ou un établissement similaire, y compris une pneumonie se manifestant lors de l'utilisation d'un appareil respiratoire
- infections abdominales compliquées
- infections urinaires compliquées, y compris les infections rénales et les infections qui ont atteint la circulation sanguine.

**Les effets de ce médicament :**

DORIBAX® est un antibiotique qui a la capacité de détruire un large éventail de bactéries causant des infections. DORIBAX® inhibe la croissance de la paroi cellulaire des bactéries, entraînant ainsi la mort cellulaire chez de nombreuses bactéries responsables d'infections diverses.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devriez pas prendre DORIBAX® si vous :

- êtes allergique au doripénem,
- êtes allergique à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines comme les pénicillines, les céphalosporines ou les autres carbapénems.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

le doripénem monohydraté

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

DORIBAX® ne contient aucun ingrédient non médicamenteux.

**Les formes posologiques sont :**

DORIBAX® est présenté sous forme de poudre stérile en flacons de verre contenant 500 mg de doripénem (sous forme de doripénem monohydraté). Cette poudre doit être dissoute dans une solution pouvant servir à la perfusion intraveineuse.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Des réactions allergiques graves et parfois mortelles (anaphylactiques) ont été signalées chez des patients prenant d'autres bêta-lactamines comme les pénicillines et les céphalosporines, et de telles réactions pourraient se produire avec DORIBAX®.

Des crises convulsives se sont manifestées lors de l'utilisation de carbapénems, dont DORIBAX®, notamment chez des patients qui ont des antécédents d'affections du système nerveux central (par exemple, un accident vasculaire cérébral, des crises convulsives). L'évaluation de ces affections doit être envisagée avant la conduite ou l'utilisation de machines.

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT de prendre DORIBAX® si :

- vous avez une maladie du rein, afin que votre médecin puisse prescrire la bonne dose de DORIBAX®;
- vous êtes allergique à un médicament, y compris à un antibiotique;
- vous avez de la diarrhée durant ou après votre traitement par DORIBAX®, car il est possible que vous présentiez une affection appelée colite (une inflammation des intestins);
- vous avez des antécédents d'affections du système nerveux central, par exemple un accident vasculaire cérébral ou des crises convulsives;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Vous devriez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre.

Le probénécide peut interagir avec le mode d'action du doripénem et ne devrait donc pas être pris avec DORIBAX®.

L'acide valproïque interagit avec le doripénem; par conséquent, votre médecin pourrait vous prescrire un autre anticonvulsivant ou un autre antibiotique.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle pour adultes :**

DORIBAX® sera toujours préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

La dose habituelle de DORIBAX® est de 500 mg administrés par voie intraveineuse (dans une veine) pendant 1 ou 4 heures toutes les 8 heures pendant une période de 5 à 14 jours, selon votre état clinique. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement. Il est très important de continuer à recevoir DORIBAX® aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

**Surdose :**

En cas de surdosage soupçonné de DORIBAX®, même en l'absence de symptômes, parlez immédiatement à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé. Si DORIBAX® vous a été administré en dehors d'un milieu hospitalier, communiquez immédiatement avec l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée :**

Si vous pensez avoir oublié une dose de DORIBAX®, parlez immédiatement à votre médecin ou à votre professionnel de la santé.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, DORIBAX® peut causer des effets secondaires, mais chez tous les patients. Si vous éprouvez l'un des effets secondaires énumérés ci-dessous, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires les plus courants associés à DORIBAX® comprennent les suivants :

- maux de tête
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- éruptions cutanées
- démangeaisons ou urticaire
- infections fongiques (muguet) dans la bouche ou le vagin
- augmentation du taux de certaines enzymes hépatiques
- rougeur, douleur ou gonflement au site d'injection.

Les effets secondaires graves suivants ont été observés :

- rythme cardiaque irrégulier ou accéléré
- problèmes rénaux (mictions beaucoup plus ou beaucoup moins importantes que d'habitude ou pas de mictions)
- faible pression artérielle (sensation de tête légère, étourdissements ou évanouissement)

- diminution des taux de globules blancs (ce qui pourrait augmenter votre risque d'infection)
- crises convulsives.

Ces effets secondaires ne comprennent pas tous les effets qui ont été rapportés avec DORIBAX®. Si vous notez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce dépliant, ou si vous vous inquiétez au sujet d'effets secondaires que vous éprouvez, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Colite à <i>Clostridium difficile</i> avec symptômes tels que diarrhée sévère (contenant de l'eau ou du sang), accompagnée ou non de fièvre, douleur ou sensibilité abdominale			✓
	Problèmes hépatiques (hépatite ou cholestase avec symptômes tels qu'urine foncée et selles pâles, jaunissement de la peau ou des yeux [jaunisse] ou mal à l'estomac)		✓	
Rares	Convulsions ou crise convulsive			✓

Très rares	Réactions allergiques graves (anaphylaxie) accompagnées de symptômes comme une éruption cutanée grave, des démangeaisons ou de l'urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer			✓
Très rares	Réactions cutanées graves comprenant les symptômes suivants : éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire étendues, peau qui pèle, ampoules au niveau de la peau, de la bouche, des yeux, du nez et des organes génitaux			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors du traitement par DORIBAX<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le professionnel de la santé conservera la poudre sèche à une température comprise entre 15 et 30 °C.

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc. au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Ce dépliant a été préparé par Janssen Inc. Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : juin 2013