



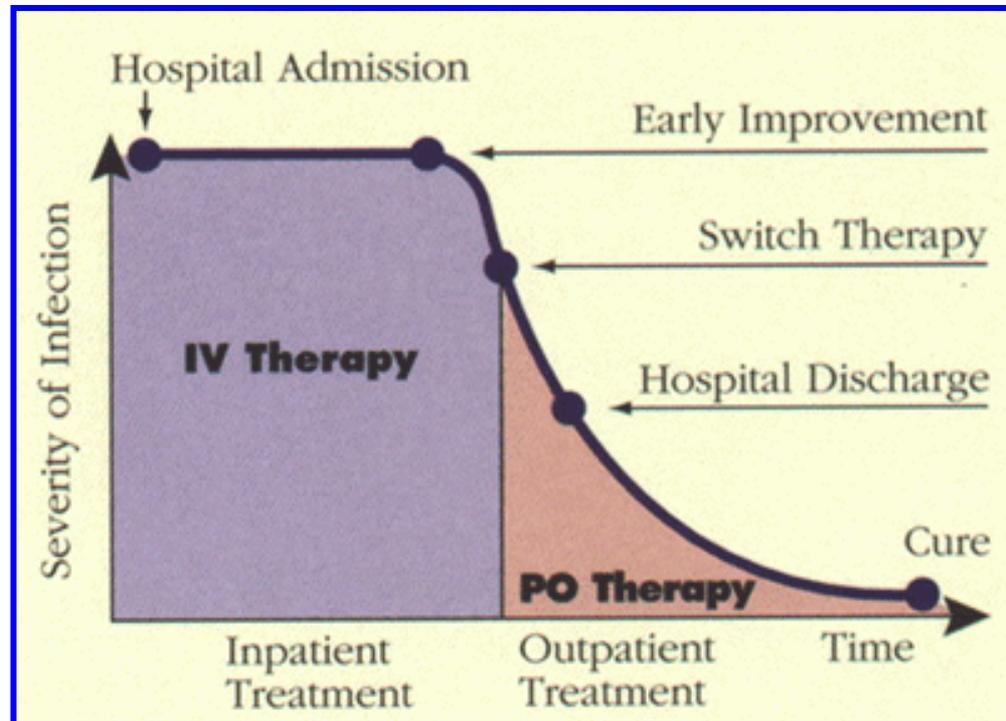
# Un nouvel élan dans le monde de l'antibiothérapie

Mercredi 9 juin 2010 de 17h15 à 18h30



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

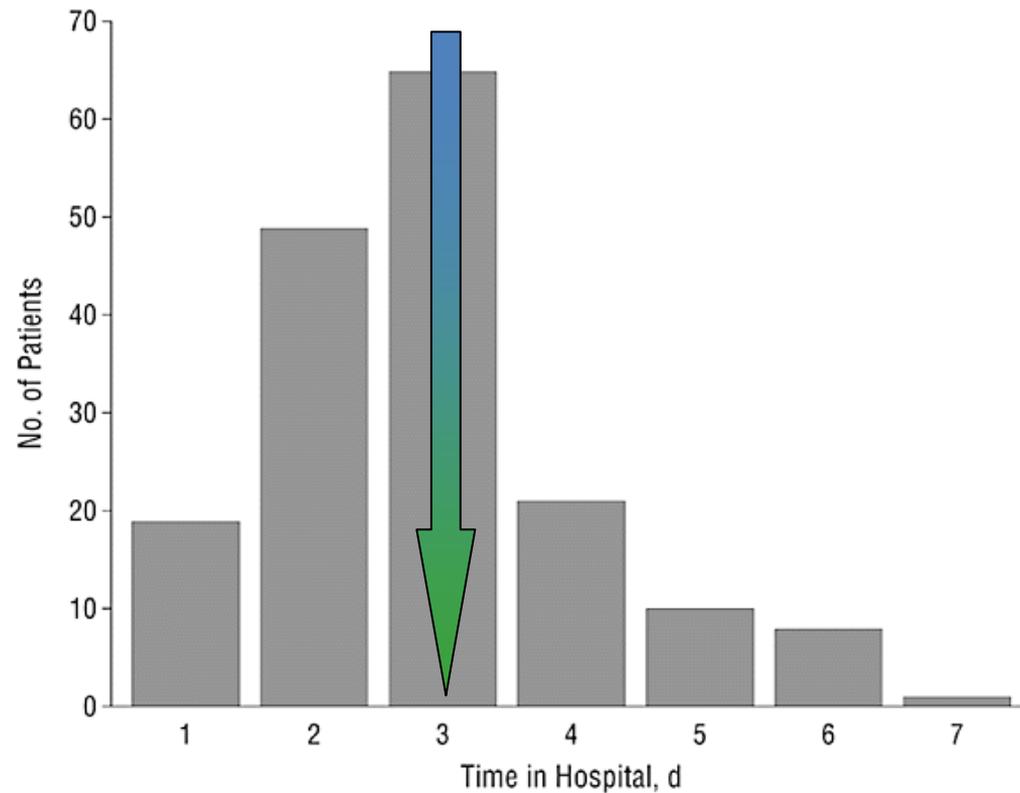
# De l'antibiotique IV au *per os*...



# Intérêt du passage de la voie IV à la voie orale

- Réduction du risque d'infections nosocomiales (matériels, phlébites...)
- Gain de temps infirmier
- Amélioration du confort et de la mobilité du patient, durée de séjour réduite
- Réduction du coût du traitement
- Réduction potentielle des risques d'effets secondaires (manipulation matériel injectable, calcul de la dose...)

# Moment du switch

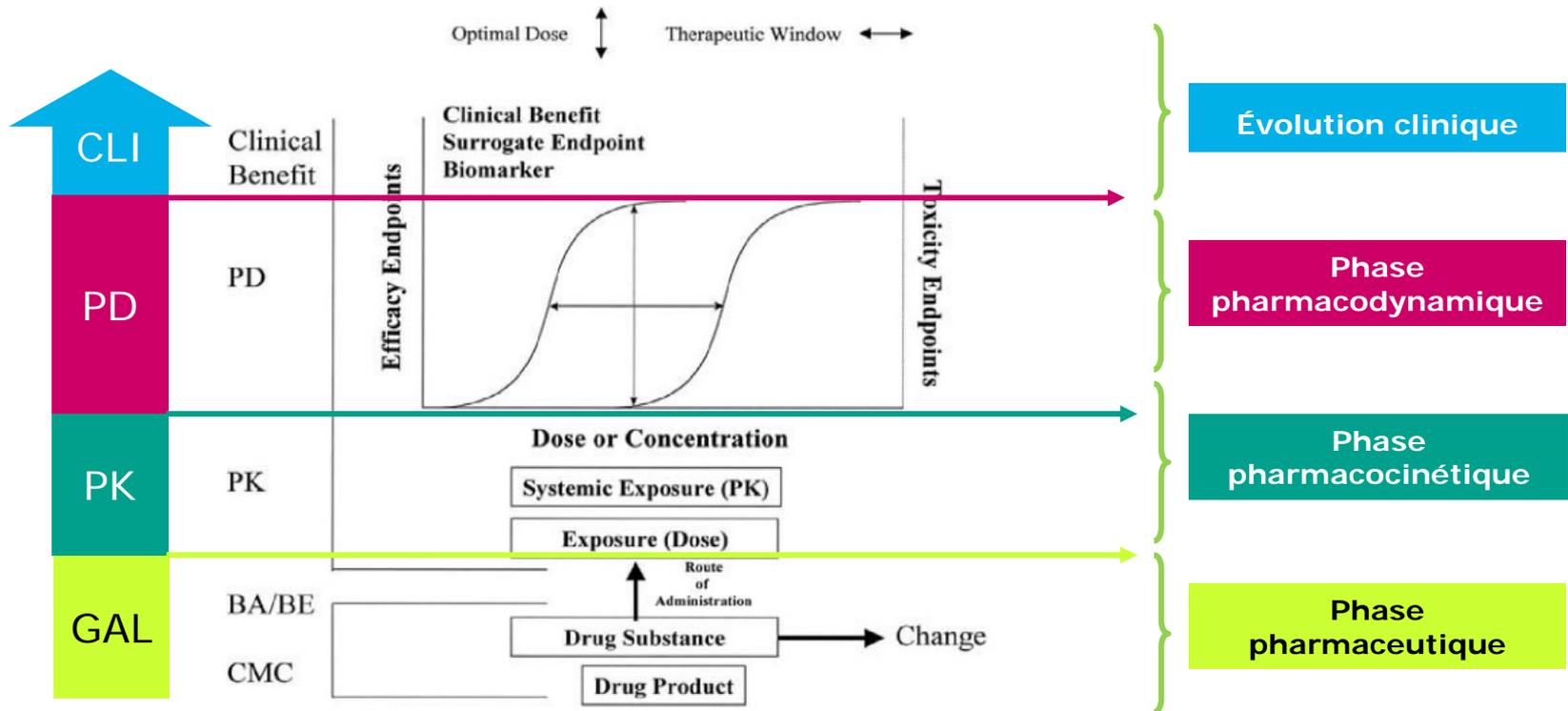


Number of patients who met the criteria for switch therapy according to days of hospitalization.

# Définitions des relais

Modalités de traitement	Forme galénique initiale	Forme galénique de relais	Spécificités
Séquentiel	Antibiotique A IV	Antibiotique A <i>Per os</i> Bioéquivalence	Antibiothérapie adaptée ou empirique, bactérie sensible à ATB A
Switch	Antibiotique A, IV (ou oral), bactérie identifiée et sensible ATB A et B	Antibiotique B, IV (ou oral), bactérie identifiée et sensible ATB Bioéquivalence	ATB B moins cher, efficace, mieux toléré et/ou posologie simplifiée
Switch (step down)	Antibiotique A, IV (ou oral), bactérie identifiée et R ATB A mais S à ATB B	Antibiotique B, IV ou per os	Amélioration de l'efficacité thérapeutique

# Galénique et Pharmacologie



# Pré-requis Pharmacologiques pour une antibiothérapie séquentielle

Le patient	L'antibiotique
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amélioration clinique</li><li>• Hémodynamique stable</li><li>• Pas de signe de malabsorption, tractus GI fonctionnel</li><li>• Pas de leucopénie</li><li>• Sévérité modérée de l'infection (exclure méningite, bactériémie, endocardite...)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bonne PK de la forme orale (pas de modification des concentrations plasma/tissus)</li><li>• Bioéquivalence PK/PD entre IV et per os</li><li>• Bonne observance</li><li>• Tolérance de la voie orale identique ou améliorée</li><li>• Schéma posologique identique ou simplifié</li></ul>

# Problème pharmacologiques spécifiques de la voie orale

- Pas de prise de l'antibiotique la nuit
- Quid de l'impact de l'alimentation ?
- Quid des médications anti-acides associées
- Dosages disponibles permettant une adaptation aux insuffisances fonctionnelles

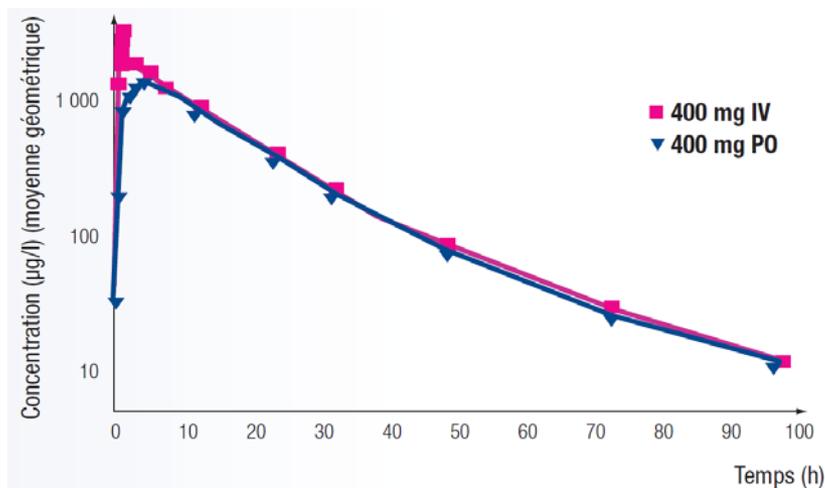
# Biodisponibilité des anti-infectieux disponibles par IV et *per os*

< 50 %	50 – 80 %	> 100 %
<p>Acyclovir Céfuroxime-axétyl Azythromycine* Ganciclovir</p>	<p>Céfixime Céfpodoxime Ciprofloxacin Itraconazole Posaconazole</p>	<p>Doxycycline Moxifloxacin Levofloxacin Ofloxacin Amoxicilline Clindamycine Linezolid Sulfamethoxazole / Trimethoprim Metronidazole Fluconazole Voriconazole 5 FC</p>

\* Forte pénétration tissulaire

# Profils pharmacocinétiques IV et *per os* (1)

Concentration plasmatique (moyenne géométrique) après administration d'une dose unique de 400 mg PO ou IV (n=12) \*



Moyenne géométrique des paramètres pharmacocinétiques dans le plasma

	IZILOX® <i>per os</i>		IZILOX® IV	
	Étude Stass (1)	RCP (2)	Étude Stass (1)	RCP (3)
<b>C<sub>max</sub></b> mg/L	<b>2,5</b> (1,62-3,80)	<b>3,1</b>	<b>3,62</b> (2,46-5,98)	<b>4,1</b>
<b>T<sub>max</sub></b> h	<b>2,0</b> (0,5-6,0)	<b>0,5-4</b>	<b>1,0</b> (1,0-1,25)	<b>1</b>
<b>T<sub>1/2</sub></b> h	<b>15,6</b> (12,1-19,1)	<b>12</b>	<b>15,4</b> (11,6-21,5)	<b>12</b>
<b>ASC</b> mg.h/L	<b>29,8</b> (20,3-44,6)	<b>35</b>	<b>34,6</b> (27,6-50)	<b>39</b>

\* Étude ouverte, randomisée en cross over. Administration *per os* ou IV (1h) d'une dose unique de 400 mg de moxifloxacine à une semaine d'intervalle chez 12 volontaires sains.

**Absorption rapide et pratiquement totale (2,3)**

C<sub>max</sub> IV : 1 h (à la fin de la perfusion)

C<sub>max</sub> PO entre 30 min et 4 h

**Biodisponibilité absolue de l'ordre de 91 % (2,3)**

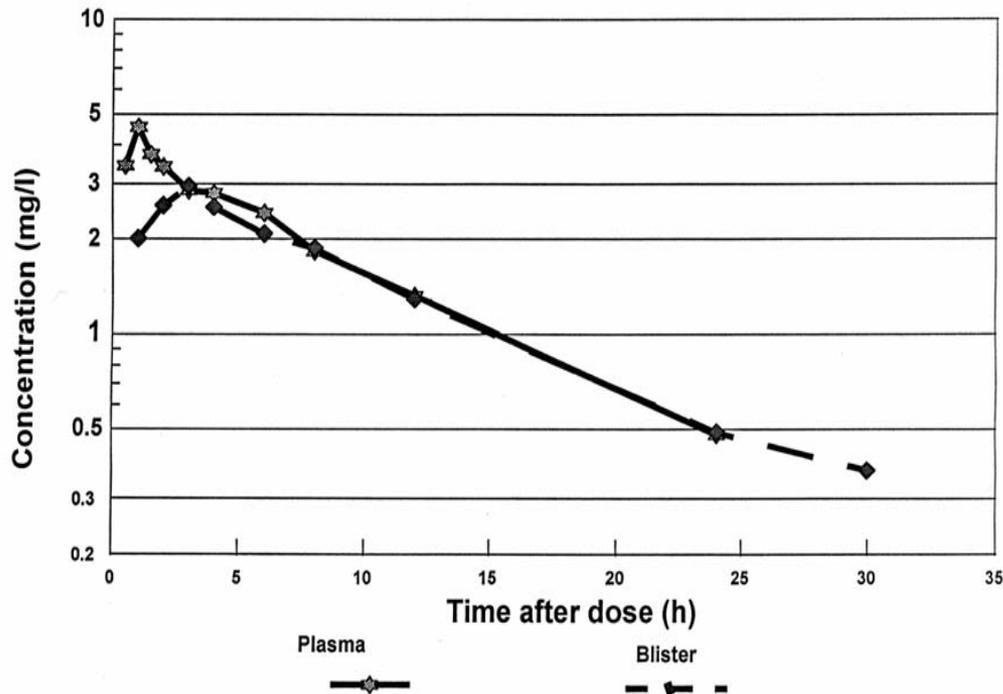
R. Garraffo, JNI 2010

(1) Stass H *et al.* Pharmacokinetics, and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. JAC 1999 ; 43 (Suppl B) : 83-90. ; (2) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® PO. ; (3) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® IV.

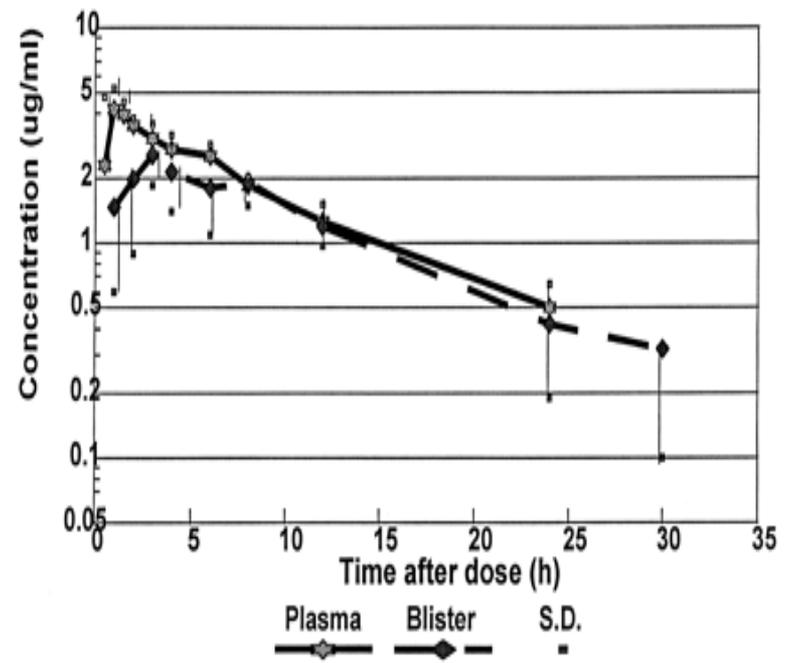
# Distribution rapide

Concentrations de moxifloxacin dans le plasma et le liquide interstitiel (bulles de succion) après administration de 400 mg par IV ou *per os*

Moxifloxacin 400mg IV

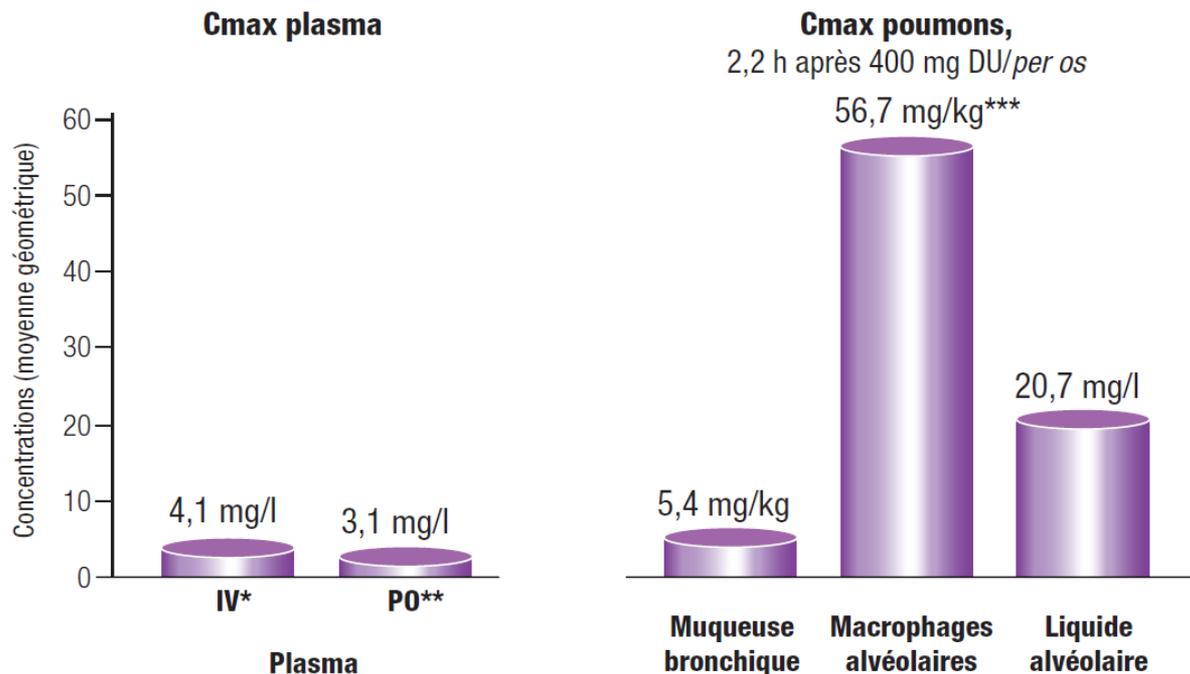


Moxifloxacin 400 mg oral



# Distribution rapide (1-2)

Concentration (moyenne géométrique) observée au pic de concentration après administration d'une dose unique (DU) de 400 mg PO ou IV



\* Après DU 400 mg IV ; \*\* Après DU 400 mg PO ; \*\*\* Cmax correspondante dans les macrophages alvéolaires

R. Garraffo, JNI 2010

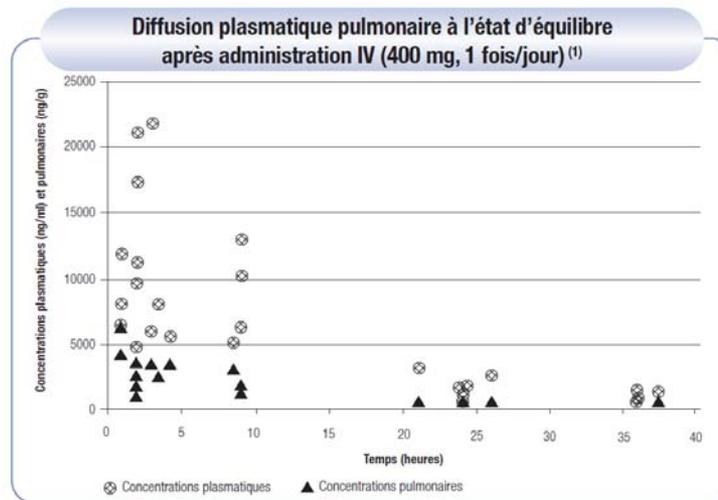
(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® PO.

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® IV.

# Distribution rapide

- Diffusion pulmonaire et plasmatique

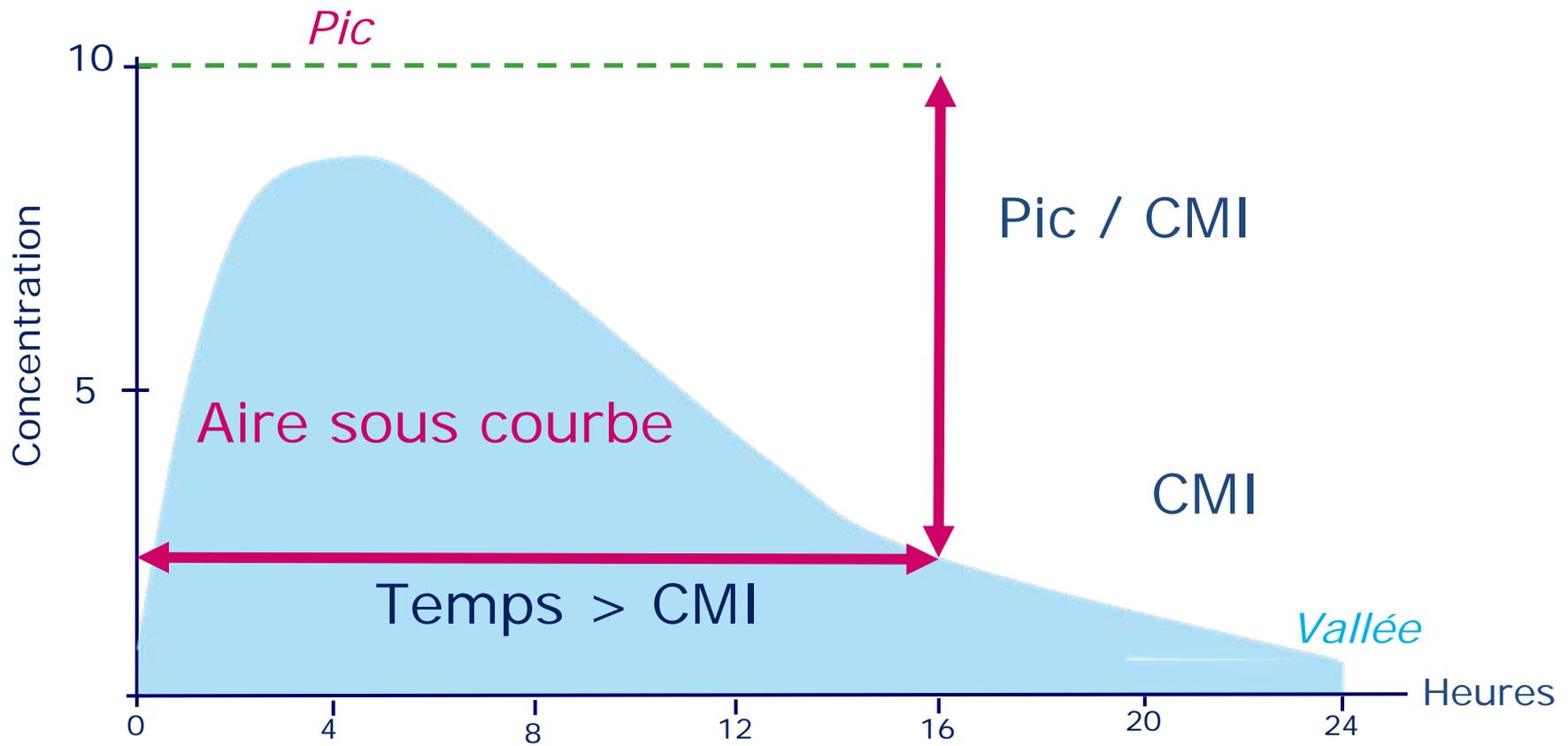
après administration IV  
(400 mg, 1 fois/j)  
à l'état d'équilibre <sup>(1)</sup>



- Concentration pulmonaire  $> CMI_{90}$   
de la plupart des germes sensibles et impliqués dans les infections pulmonaires communautaires <sup>(1)</sup>
- Accumulation intracellulaire (macrophages alvéolaires) importante vis-à-vis des bactéries atypiques <sup>(1)</sup>

(1) Breilh D *et al.* Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady state. J Chemother 2003 ; 15 : 558-62.

# Pharmacocinétique → Pharmacodynamie corrélations PK/PD

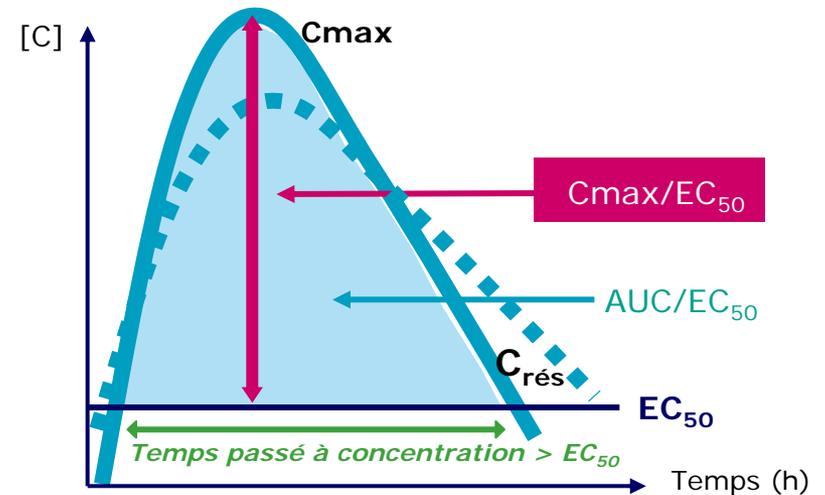
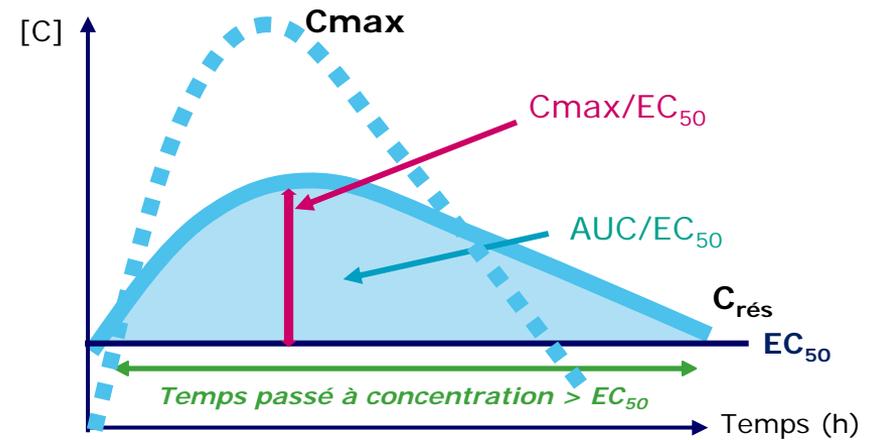
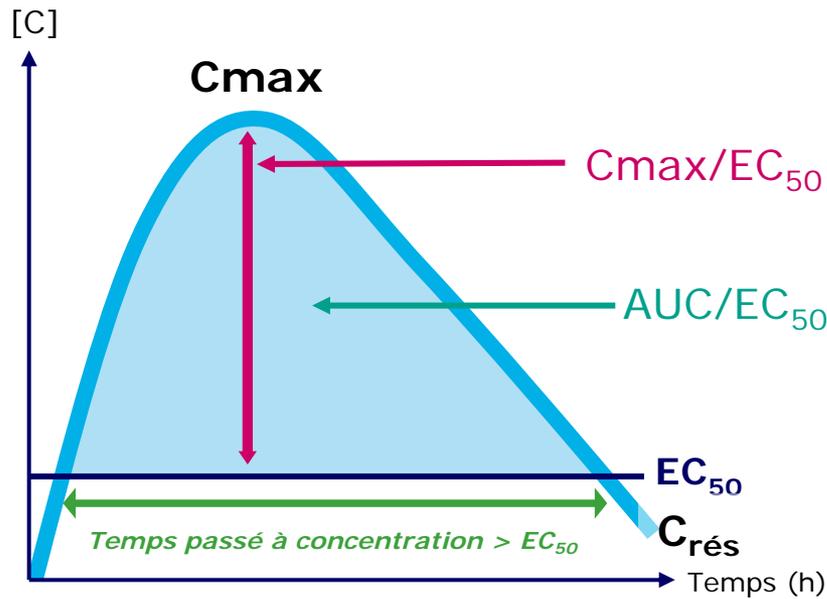


# Importance des paramètres PK/PD chez l'homme

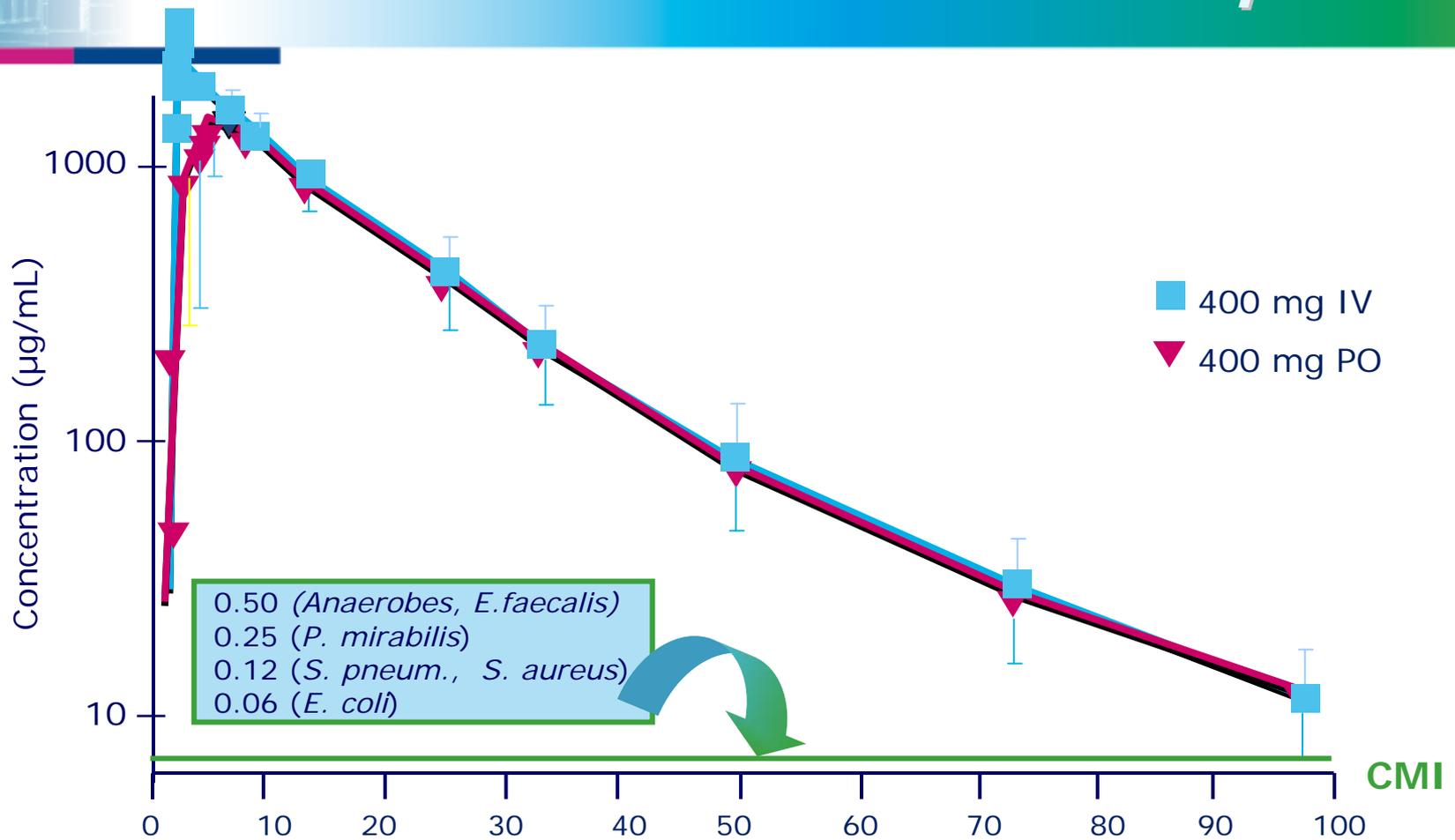
## Antibiotiques dont la bactéricidie est concentration dépendante :

- Pour une efficacité thérapeutique maximale
  - Quotient inhibiteur  $> 10$
  - AUIC  $> 125$  (BGN)
  - AUIC  $> 30$  à  $50$  (*S.pneumoniae*)
- Pour prévenir la sélection de souches de sensibilité réduite
  - Quotient inhibiteur  $> 10$
  - AUIC  $> 100$

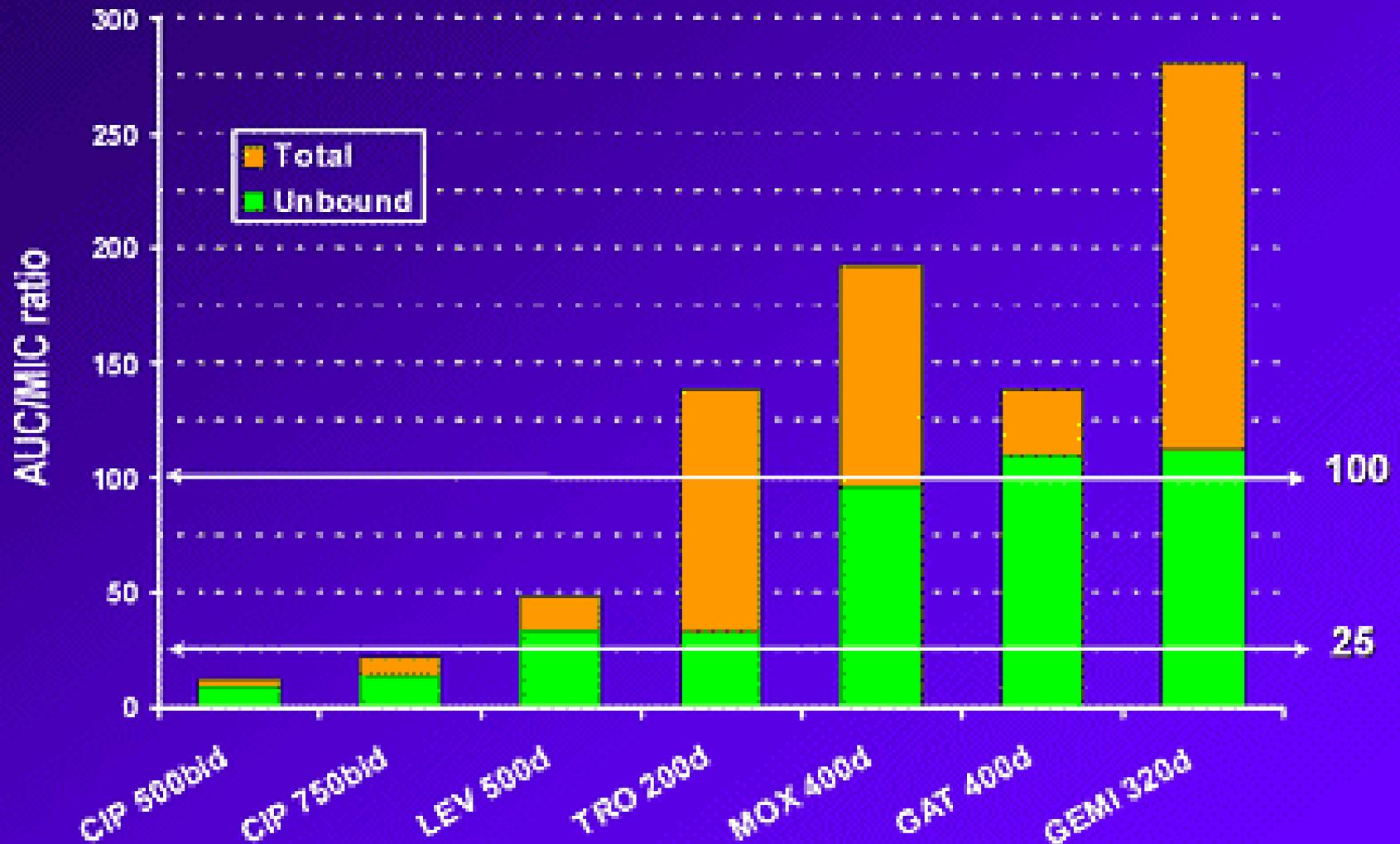
# Biodisponibilité et bioéquivalence



# Paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacin IV versus per os

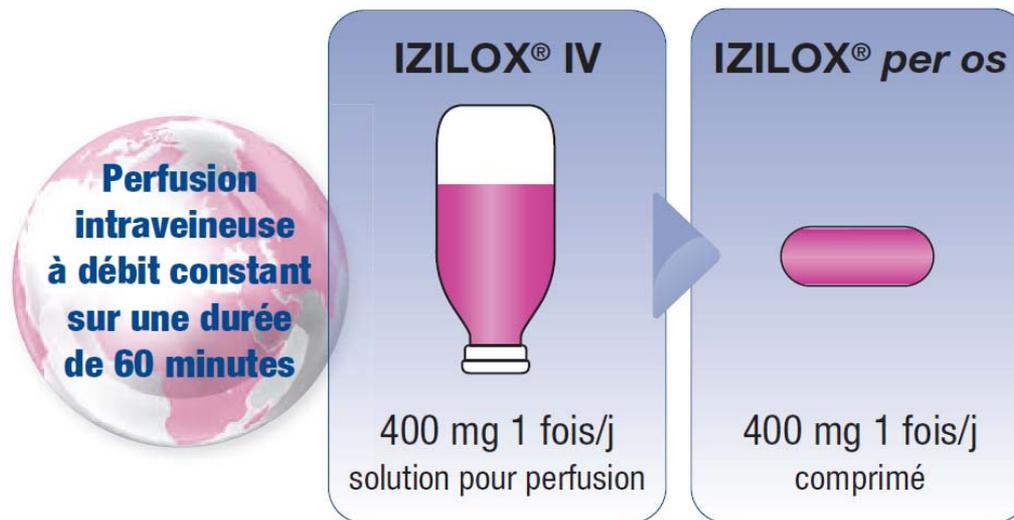


# PD Comparison: Fluoroquinolone AUC/MIC<sub>90</sub> Ratios for *S pneumoniae*



# IV : Maniabilité / simplicité

- Posologie et mode d'administration simples <sup>(1,2)</sup>
  - Une seule administration par jour
  - Le traitement initial par voie IV peut être suivi par un traitement oral par la moxifloxacin 400 mg comprimé selon le contexte clinique. Lors des études cliniques, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par voie orale dans les 4 jours



(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® IV.

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® PO.

# IV : Maniabilité / simplicité

- Pas de modification posologique\* (1)
  - Chez les patients âgés
  - Chez les patients de faible poids
  - Chez le patient ayant une insuffisance rénale, y compris sévère
  - Chez les patients en dialyse chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale)

\* Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques. Compte-tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacine est contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.  
(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IZILOX® IV.



# Conclusions

- Raccourcir la durée d'une antibiothérapie IV est avantageux
- Cela peut se faire si et seulement si :
  - le patient respecte certains critères
  - l'antibiotique également
- Les propriétés pharmacocinétiques de la forme orale sont essentielles (bioéquivalence, maintien des critères PK/PD)
- Toutes les classes d'antibiotiques n'offrent pas cette possibilité de façon équivalente. Les fluoroquinolones les plus récentes, en particulier la moxifloxacin, sont pharmacologiquement bien adaptées à cette option thérapeutique