

*DU d'Infectiologie Chimiothérapie Anti Infectieuse et
Vaccinologie, Lyon 7 Octobre 2008*

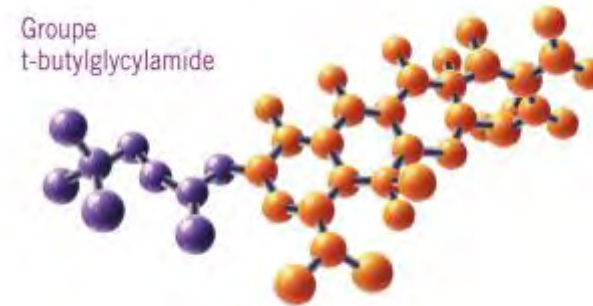
Infections à BMR. Place de la Tigécycline

Tigécycline : Aspects Réglementaires

Un mode d'action original

1ère glycycline

Dérivé semi-synthétique de la minocycline porteur d'un groupe t-butylglycylamide en position C9 ⁽¹⁾



Développé pour contourner les 2 principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines ^(1,2) :

- La protection ribosomale
- L'efflux

Sans résistance croisée avec la plupart des autres classes d'antibiotiques ⁽²⁾

(1) Chopra I. Glycyclines : third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin in Pharmacology* 2001 ; 1 : 464-469.

(2) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

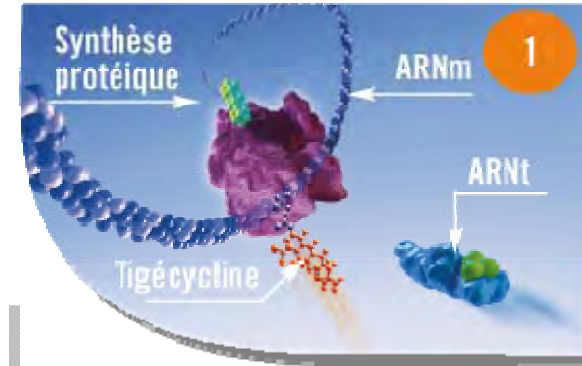
Un mode d'action original

Fixation à la sous-unité 30S du ribosome bactérien ^(1,2) par 2 points d'attache ^(3,4,5) :

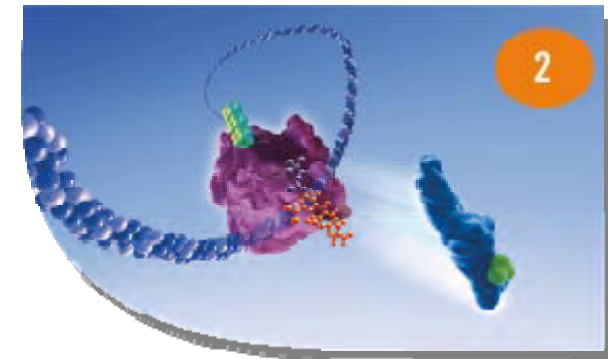
- l'un commun aux tétracyclines,
- l'autre spécifique de la tigécycline

Affinité des glycylicyclines pour le ribosome bactérien 5 fois supérieure à celle des tétracyclines⁽⁶⁾

Obstacle à la fixation de l'ARNt sur le ribosome ^(1,2)



Schémas du mode d'action



Inhibition de la synthèse protéique ^(1,2)

(1) Chopra I. Glycylicyclines : third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin in Pharmacology* 2001 ; 1 : 464-469.
(2) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.
(3) Bauer G et al. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *J An-timicrob Chemother* 2004 ; 53 : 592-599.
(4) Bradford PA. Tygecycline : a first in class glycylicycline. *Clin Microbiol Newsletter* 2004;26 : 163-168.
(5) Dossier AMM Tygacil®: 2. Common Technical Document Summaries. 2.5 Clinical Over-view: pages 16-45, 77.
(6) Bergeron J et al. Glycylicyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 :2226-2228.

Un spectre large
couvrant des germes
à Gram + et à Gram -,
aérobies et
anaérobies ⁽¹⁾ ...

Aérobies à Gram + ⁽¹⁾

Espèces habituellement sensibles

- *Enterococcus* sp
- *Staphylococcus aureus**
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Streptococcus agalactiae**
- Groupe des *Streptococcus anginosus** (dont *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)
- *Streptococcus pyogenes**
- Streptocoques du groupe *Viridans*

Aérobies à Gram - ⁽¹⁾

Espèces habituellement sensibles

- *Citrobacter freundii**
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter cloacae**
- *Escherichia coli**
- *Klebsiella oxytoca**
- *Klebsiella pneumoniae**
- *Serratia marcescens*

Anaérobies ⁽¹⁾

Espèces habituellement sensibles

- Groupe des *Bacteroides fragilis*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* sp
- *Prevotella* sp

Aérobies à Gram - ⁽¹⁾

Espèces inconstamment sensibles

- *Acinetobacter baumannii*
- *Burkholderia cepacia*
- *Morganella morganii*
- *Proteus* sp
- *Providencia* sp
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Espèce naturellement résistante
• *Pseudomas aeruginosa*

*Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.
(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

Tester la sensibilité à Tygacil® en laboratoire

Concentrations et diamètres critiques de Tygacil® déterminés par le CA-SFM
(Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) ⁽¹⁾

La détermination de la sensibilité à la Tigécycline (TGC) par la méthode de diffusion se fait à l'aide de disques chargés à 15µg

	Concentrations critiques (mg/l)		Diamètres Critiques ^Δ (mm)	
	S	R	S	R
<i>Enterococcus spp</i>	≤ 0,25	> 0,5	≥ 22	< 22
<i>Staphylococcus spp</i>	≤ 0,5	> 0,5	≥ 22	< 22
<i>Streptococcus spp</i> *	≤ 0,25	> 0,5	≥ 22	< 22
<i>Enterobacteriaceae</i> **	≤ 1	> 2	≥ 21	< 19
<i>Anaérobies stricts</i> ***	≤ 4	> 8	≥ 21	-

* *Streptococcus spp* : interprétation valable pour les streptocoques A, B, C, G.

** En cas d'utilisation thérapeutique, il y a lieu de déterminer la CMI pour les diamètres compris entre 19 et 20 mm.

*** Anaérobies stricts : en cas de diamètre ≤ 20 mm, il y a lieu de déterminer la CMI.

Δ Données provisoires

L'efficacité clinique sur les bactéries anaérobies a été constatée dans le traitement des infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs de CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les résultats cliniques.

La tigécycline a une activité *in vitro* diminuée vis-à-vis des *Proteus*, *Providencia* et *Morganella sp.* ⁽²⁾

(1) Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2008.
<http://www.sfm.asso.fr/publi/general.php?pa=1>

(2) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

Une importante diffusion tissulaire

Volume de distribution moyen à l'état d'équilibre : de 500 à 700 l (7 à 9 l/kg) ⁽¹⁾

Concentration tissulaires ^(2,3)

- Après une dose unique de 100 mg en IV ^{*(d'après 2)}

Tissu	N	Concentration de la tigécycline à 24 h	Comparaison avec les concentrations sériques (tissu/sérum)
Côlon	5	0,995 µg/g	12,9 fois

* Les prélèvements ont été effectués 4, 8, 12 et 24 heures après administration de la dose unique de 100 mg de Tygacil[®] ⁽²⁾

- Après une dose de charge de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 h en IV ^{** (d'après 2,3)}

Tissu	N	Concentration de la tigécycline à (µg/ml)	Comparaison avec les ASC (liquide de bulles/sérum)
Liquide de bulles cutanées	10	0,173 ± 0,028	74 % ± 7 %

** Les prélèvements ont été effectués 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après administration de la dernière dose de Tygacil[®] ⁽²⁾

Voies d'élimination ⁽¹⁾

- Excrétion biliaire/fécale : environ 59 % de la dose sous forme inchangée.
- Excrétion rénale : 33 % de la dose sous forme inchangée.

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil[®].

(2) Dossier AMM Tygacil[®] : 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology. 2.7.2.3 Comparison and analysis of results across studies. Pages : 8-45.

(3) Dossier AMM Tygacil[®]. 5.3.3.1 : CSR-53610. Tigecycline skin blister fluid pharmacokinetics. Page 35.

Une ASC corrélée à l'efficacité ⁽¹⁾

- Analyse poolée d'études pharmacologiques (d'après 2)

	Dose unique ⁽²⁾ 100 mg (n=224)	À l'état d'équilibre ⁽²⁾ 50 mg toutes les 12 h (n=103)
C _{max} (µg/ml) perfusion de 30 mn	1,454 ± 0,321 (22,1%)	0,866 ± 0,233 (26,9%)
C _{max} (µg/ml) perfusion de 60 mn	0,902 ± 0,266 (29,5%)	0,634 ± 0,097 (15,2%)
C _{min} (µg/ml)	-	0,132 ± 0,077 (58,5%)
ASC _{0-∞} (µg.h/ml)	5,192 ± 1,855 (35,7%)	-
ASC _{0-24h} (µg.h/ml)	-	4,697 ± 1,699 (36,2%)
T _{1/2} (h)	27,1 ± 14,3 (52,7 %)	42,4 ± 35,3 (83,4 %)
Cl (l/h)	21,8 ± 8,9 (40,1 %)	23,8 ± 7,8 (33,0 %)

Une activité bactériostatique temps-dépendante ⁽¹⁾

Le principal paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique prédictif d'efficacité de la tigécycline est la valeur de son ratio ASC/CMI ⁽¹⁾

Valeurs moyennes ± déviation standard
(coefficient de variation %)

C_{max} : concentration maximum

C_{min} : concentration minimum

ASC_{0-∞} : aire sous la courbe après une dose unique de 0 à l'infini

ASC_{0-24h} : aire sous la courbe à l'état d'équilibre après des doses répétées de 0 à 24 h

T_{1/2} : demi-vie

Cl : clairance

(1) Dossier AMM Tygacil®: 2. Common Technical Document Summaries. 2.5 Clinical Overview : Pages 16-45, 77.

(2) Dossier AMM Tygacil® : 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology. 2.7.2.3 Comparison and analysis of results across studies. Pages : 8-45.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

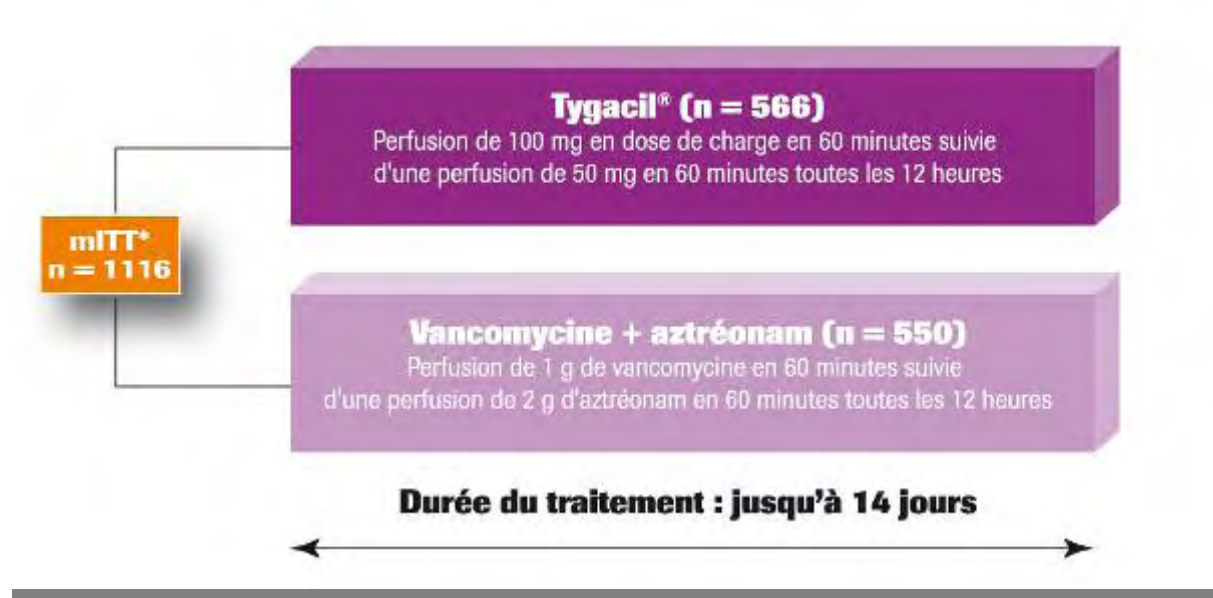
Analyse groupée de 2 études de phase III, prospectives, multicentriques, randomisées, en double-aveugle, réalisées entre août 2001 et février 2004.

Critères d'inclusion

- Patients hospitalisés (hommes et femmes de 18 ans et plus) atteints d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous :
 - infection des tissus mous profonds (incluant les cellulites d'au moins 10 cm de largeur ou longueur)
 - infections nécessitant une intervention chirurgicale
 - infections associées à une maladie sous-jacente, telles que diabète, troubles vasculaires périphériques, neuropathie périphérique, insuffisance veineuse basse.
- Avec en plus de l'infection, au moins 2 des signes ou symptômes suivants : drainage ou écoulement, fièvre, érythème, œdème, chaleur localisée, douleur et/ou hyperleucocytose ($> 10\ 000/\text{mm}^3$).
- Pas plus de 2 doses d'antibiotiques (différents de ceux évalués) reçues après prélèvement initial.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Traitement



* Population en intention de traiter modifiée

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Critères d'évaluation

- Étude de non-infériorité (limite inférieure de l'IC 95% de la différence $\geq -15\%$)
- Critère principal : réponse clinique à la visite de contrôle du traitement (12 à 92 jours après la dernière dose) chez :
 - les patients cliniquement évaluable (CE)
 - les patients inclus dans la population en ITT cliniquement modifiée (c-mITT)
- Évaluation de la tolérance :
 - Examen physique et électrocardiogramme à la visite d'inclusion
 - Signes vitaux (température, fréquence cardiaque et pression artérielle) et examens biologiques de routine (hématologie, biochimie, paramètres de la coagulation, analyse d'urine) à chaque visite d'évaluation.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Caractéristiques de la population étudiée

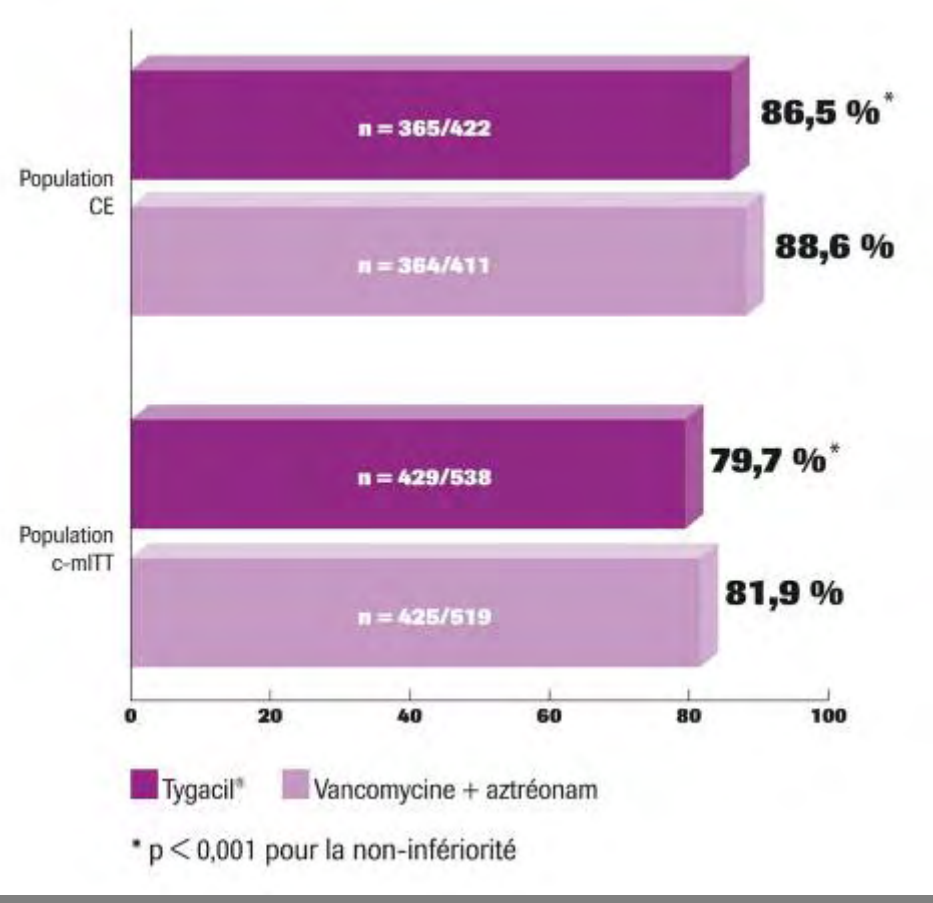
- Infections des patients traités par la tigécycline :
 - cellulite (59 %), abcès majeurs (27,5%), ulcères infectés (7,1%), brûlures (2,1%).
- N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous jacente sévère tels :
 - les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de decubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante).
- Peu de patients diabétiques avec une infection du pied inclus (5%).
- Le nombre de patients inclus avec des facteurs de co-morbidité était restreint tels que :
 - diabète (20%), maladie vasculaire périphérique (7%), toxicomanie intraveineuse (2%) et infection par le VIH (1%).
- L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3%).
- Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.⁽¹⁾

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Résultats

Taux de succès clinique dans la population cliniquement évaluable (CE) et dans la population en ITT cliniquement modifiée (c-mITT) (critère principal) ⁽¹⁾



(1) D'après Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections : Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. CID 2005 ; 41(Suppl 5) : S341-S353.

Infections intra-abdominales compliquées

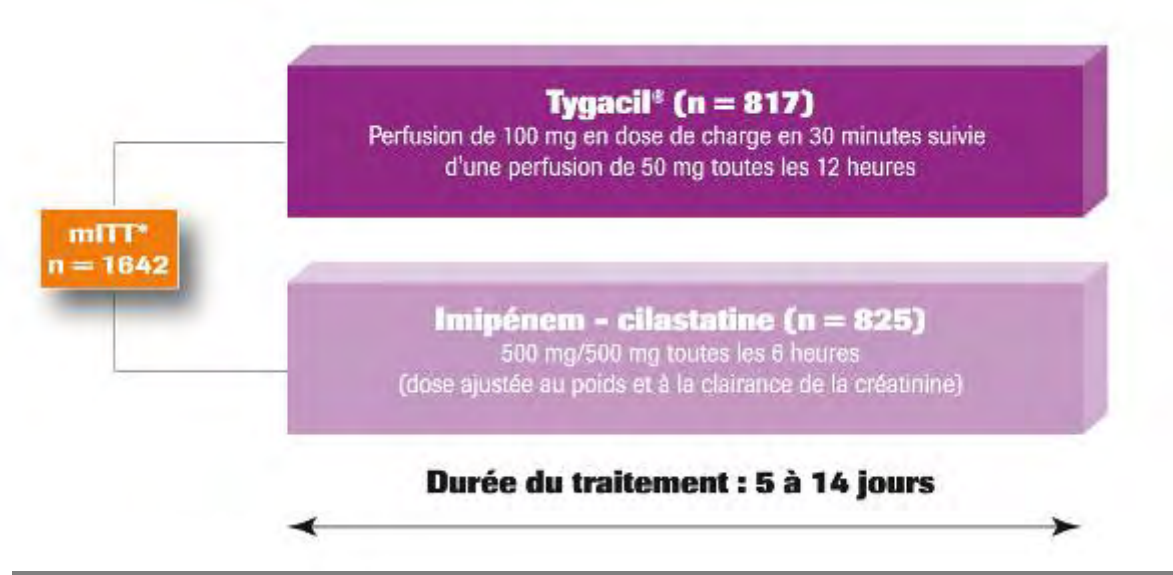
Analyse groupée de 2 études de phase III, multicentriques, randomisées, prospectives, en double aveugle, réalisées entre novembre 2002 et mai 2004.

Critères d'inclusion

- Patients hospitalisés (hommes et femmes de 18 ans et plus) atteints d'une infection intra-abdominale compliquée :
 - abcès intra-abdominaux post-chirurgicaux
 - appendicites compliquées d'une perforation ou d'un abcès péri-appendiculaire
 - diverticulite perforée compliquée par un abcès ou par une contamination fécale
 - cholécystite compliquée avec évidence d'une perforation, empyème ou gangrène
 - perforation d'un ulcère gastrique ou duodéal avec des symptômes de plus de 24 h
 - péritonite purulente ou associée à une contamination fécale
 - perforation colique ou de l'intestin grêle avec abcès ou contamination fécale
- Pas plus d'une dose d'antibiotique (différent de ceux évalués) reçue après prélèvement initial.
- Les patients ayant rempli les critères d'inclusion ont été stratifiés en 2 groupes selon leur score APACHE II : ≤ 15 ou > 15 mais < 31 .

Infections intra-abdominales compliquées

Traitement



* Population en intention de traiter modifiée

Infections intra-abdominales compliquées

Critères d'évaluation

- Étude de non-infériorité (limite inférieure de l'IC 95% de la différence \geq -15%)
- Critère principal : réponse clinique à la visite de contrôle du traitement (12 à 42 jours après la dernière dose) chez :
 - les patients microbiologiquement évaluables
 - les patients inclus dans la population en ITT microbiologiquement modifiée (m-mITT)
- Évaluation de la tolérance :
 - Antécédents médicaux et examens physiques
 - Événements cliniques indésirables rapportés
 - Résultats des examens de routine : enregistrements électrocardiographiques, examens hématologiques, biochimiques, d'hémostase et urinaires.

Infections intra-abdominales compliquées

Caractéristiques de la population étudiée

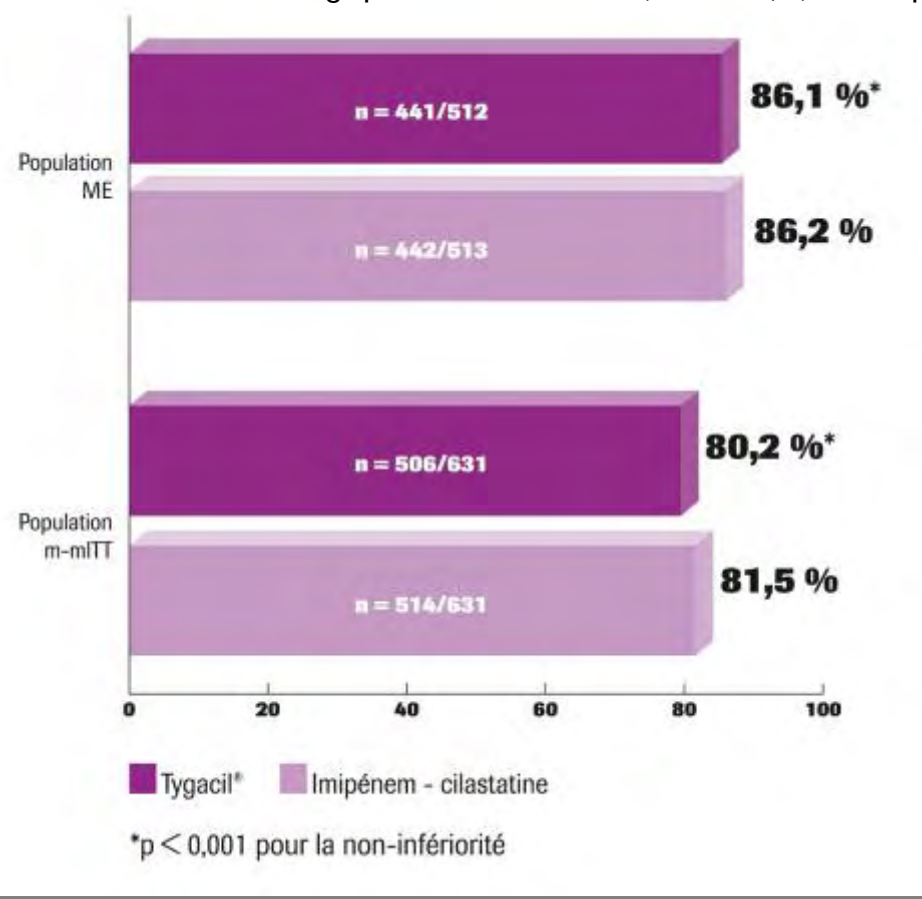
- Infections des patients traités par la tigécycline :
 - l'appendicite compliquée (51%),
 - les cholécystites compliquées (14%),
 - les abcès intra-abdominaux (10%),
 - les perforations intestinales (10%),
 - les diverticulites compliquées (6%),
 - les perforations d'ulcère gastrique ou duodéal de moins de 24 heures (5%)
 - les péritonites (3%)
- Parmi ces patients, 76% avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical).
- Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère étaient en nombre limité tels que :
 - les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (4%) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (10%).
- L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (6%).
- Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.⁽¹⁾

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

Infections intra-abdominales compliquées

Résultats

Taux de succès clinique dans la population microbiologiquement évaluable (ME) et dans la population en ITT microbiologiquement modifiée (m-mITT) (critère principal) ⁽¹⁾



(1) Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections : Analysis of pooled clinical trial data. CID 2005; 41(Suppl 5) : S354-67.

Profil de tolérance⁽¹⁾

Tolérance dans les 2 études cliniques pivotales

Infections compliquées de la peau et des tissus mous ⁽²⁾

- Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquents étaient :

	Tygacil® (n = 566)	Vancomycine + aztréonam (n = 550)	P
Nausées	34,5 %	8,2 %	< 0,001
Vomissements	19,6 %	3,6 %	< 0,001
Éruptions cutanées	1,9 %	5,8 %	< 0,001
Élévation du taux d'ASAT	1,8 %	5,1 %	0,003
Élévation du taux d'ALAT	1,4 %	6,2 %	< 0,001

Infections intra-abdominales compliquées ⁽³⁾

- Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquents étaient :

	Tygacil® (n = 817)	Imipéném - cilastatine (n = 825)	P
Nausées	24,4 %	19 %	0,01
Vomissements	19,2 %	14,3 %	0,008
Diarrhées	13,8 %	13,2 %	0,719

Pour une information complète, se reporter aux mentions légales

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

(2) Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections : Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. CID 2005 ; 41(Suppl 5) : S341-S353.

(3) Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections : Analysis of pooled clinical trial data. CID 2005 ; 41(Suppl 5) : S354-67

Profil de tolérance⁽¹⁾

Fréquence des évènements indésirables ⁽¹⁾	Fréquence > 10 %	Fréquence de 1 à 10 %
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhée	Douleurs abdominales dyspepsie, anorexie
Affections hématologiques et du système lymphatique		Temps de céphaline activé (TCA) allongé, temps de prothrombine (TP) allongé
Affections hépatobiliaires ^Δ		Augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie
Affections du système nerveux		Vertiges
Affections vasculaires		Phlébite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash
Infections et infestations		Abcès, infections
Investigations		Augmentation des taux d'amylase sérique, augmentation de l'urée sanguine
Troubles généraux		Céphalée

Δ Les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement chez les patients traités par la tigécycline et plus fréquemment pendant le traitement chez les patients traités par les médicaments de comparaison.

Pour une information complète, se reporter aux mentions légales

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tygacil est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections intra-abdominales compliquées.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie

Une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.



Administration
par perfusion I.V. de 30 à 60
minutes

Réservé
à l'adulte de plus de 18 ans

Posologie

Pas d'ajustement posologique chez :

- les sujets âgés
- les sujets hémodialysés
- les sujets insuffisants rénaux
- les sujets insuffisants hépatiques légers à modérés (Child Pugh A et B)
 - Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), la dose de Tygacil® doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après une dose de charge de 100 mg.
 - Le traitement de ces patients doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement. ⁽¹⁾
- les sujets de poids inférieur ou égal à 125 Kg
 - La clairance, la clairance rapportée au poids, et l'ASC n'étaient pas notablement différentes parmi les patients de poids différents, notamment ceux pesant 125 kg ou plus.
 - L'ASC était 24% plus basse chez les patients pesant 125 kg ou plus.
 - Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant 140 kg ou plus. ⁽¹⁾

Pas de nécessité de surveiller les taux sériques ⁽¹⁾

Maniabilité ⁽¹⁾

Interactions médicamenteuses (études réalisées chez l'adulte) ⁽¹⁾

- Interaction avec le cytochrome P450
 - Parce que la tigécycline est faiblement métabolisée, sa clairance ne devrait pas être modifiée par des substances actives inhibant ou induisant l'activité des isoformes du CYP450.
 - *In vitro*, la tigécycline n'est ni un inhibiteur compétitif, ni un inhibiteur irréversible des enzymes du CYP450.
- Association avec la warfarine
 - La tigécycline peut prolonger le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA).
 - Les tests de coagulation doivent donc être étroitement surveillés en cas d'association de Tygacil[®] avec les anticoagulants.
- Association avec les contraceptifs oraux
 - La tigécycline peut diminuer l'efficacité de ces contraceptifs.

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil[®].

(2) Petersen PJ *et al.* In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. J Antimicrob Chemother 2006 ; 57 : 573-576.

Maniabilité ⁽¹⁾

- Pas d'antagonisme avec les autres antibiotiques fréquemment utilisés (études *in vitro*). ⁽¹⁾

Aucun antagonisme n'a été observé avec les antibiotiques testés :

amikacine, ampicilline/sulbactam, azithromycine, ciprofloxacine, colistine, imipénem, lévofloxacine, minocycline, pipéracilline, pipéracilline/tazobactam, polymyxine B, rifampicine, vancomycine. ⁽²⁾

- Pas d'adaptation de la posologie nécessaire en cas d'association avec la digoxine

Contre-indications ⁽¹⁾

- Hypersensibilité à la tigécycline, à l'excipient ou aux tétracyclines

(1) Résumé des caractéristiques du produit Tygacil®.

(2) Petersen PJ *et al.* In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. J Antimicrob Chemothe r2006 ; 57 : 573-576.