

Fluroquinolones respiratoires: le point de vue du pharmacologue

Paul M. Tulkens

Pharmacologie cellulaire et moléculaire
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain,
Bruxelles, Belgique



Avec approbation de la plateforme belge d'éthique médicale - visa n° 13/V1/5650/051081



Avons nous un problème ?

Obituary

J.-M. Ghuysen



Cet homme a découvert le mode d'action des pénicillines

*Ann. Rev. Biochem. 1979. 48:73-101
Copyright © 1979 by Annual Reviews Inc. All rights reserved*

USE OF MODEL ENZYMES IN THE DETERMINATION OF THE MODE OF ACTION OF PENICILLINS AND Δ^3 -CEPHALOSPORINS¹

*Jean-Marie Ghuysen, Jean-Marie Frère, Mélina Leyh-Bouille,
Jacques Coyette, Jean Dusart, and Martine Nguyen-Distèche*

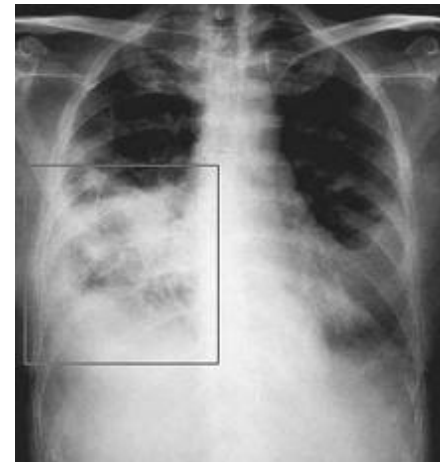
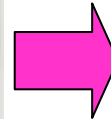
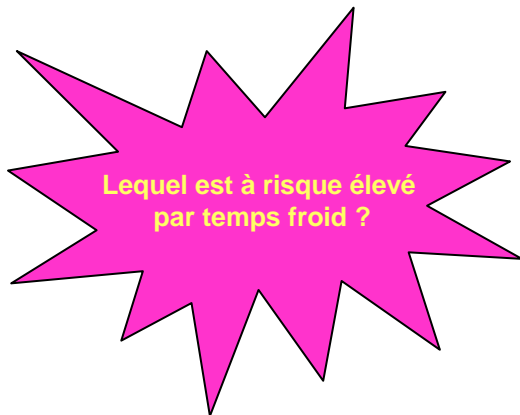
Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Institut de Botanique,
Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège, Belgium

...et est décédé d'une infection pneumococcale invasive

<http://www.cip.ulg.ac.be/newsite/pdf/jmghuysen.pdf>

La pneumonie est toujours un risque...

- Pneumonie "communautaire":
 - demeure une cause majeure de décès (3^{ème} – 7^{ème} rang);
 - la mortalité varie de < 2% à 30% ou plus en fonction des co-morbidités, du statut des défenses de l'hôte et de l'âge;
 - Le *Streptococcus pneumoniae* est l'organisme bactérien le plus fréquemment identifié, mais d'autres pathogènes peuvent être critiques dans des environnements spécifiques (les cultures sont cependant négatives dans 30% à 50% des cas).



Et les exacerbations de BPCO un autre...

- cause majeure de décès (4ème en 2006 and 3ème suivant des projections en 2020)
- de développe souvent de façon sournoise (non diagnostiquée) aux stades précoces
- "progresse" vers un déclin de la fonction respiratoire par des exacerbations infectieuses successives
- organismes en cause:
 - **exacerbations aiguës**
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella cattarhalis*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - **en cas de co-morbidités et dans les formes chroniques**
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - autres bactéries à Gram-négatif

Pneumonie communautaire: quelles sont nos armes *

Pneumonie "communautaire": + = 1^{ère} ligne (+) = alternative

Organisation ^a	β-lact. ^b	macrolide	tetracycl.	quinolon. ^c	strepto-gram. ^d	β-lact. + macrolide	β-lact. + tetracycl.
ERS/ESCMID ¹ Europe	+	(+)	+	(+)			
AFSSAPS ² France	+	+		(+)	+		
BTS ³ Royaume-Uni	+	(+)	(+)				
PESC ⁴ Allemagne	+	(+)	(+)	(+)		(+)	
SEPAR ⁵ Espagne	(+)	+		(+)		(+)	
IDSA/ATS ⁶ (Etats-Unis)	+	+	+	+			

^a voir dias de réserve pour les acronymes

^b amoxicilline la plus souvent citée

^c levofloxacine or moxifloxacine

^d pristinamycine

1. Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 (http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf)

3. http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf

4. <http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext>

5 Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. Mandell *et al.* Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

* un antibiotique actif est indispensable

BPCO: Quelles sont nos armes *,** ?

Le choix de l'antibiotique doit être fondé sur les données de résistance locale (et individuelles)

β-lactames	anti-Gram (+) et résistant aux β-lactamases	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique • cefuroxime • ceftriaxone
	avec activité antipseudomonale	<ul style="list-style-type: none"> • piperacilline/ tazobactame • ceftazidime ou céfépime • imipeneme ou meropeneme
macrolides	stables en milieu acide	<ul style="list-style-type: none"> • clarithromycine / roxithromycine • azithromycine (longue demi-vie)
tetracyclines		<ul style="list-style-type: none"> • tétracycline • doxycycline
fluoroquinolones	anti-Gram (+)	<ul style="list-style-type: none"> • moxifloxacine • lévofloxacine • (gemifloxacine [non autorisée dans l'UE])
	anti-Gram (-)	<ul style="list-style-type: none"> • moxifloxacine / lévofloxacine / ofloxacine • ciprofloxacine

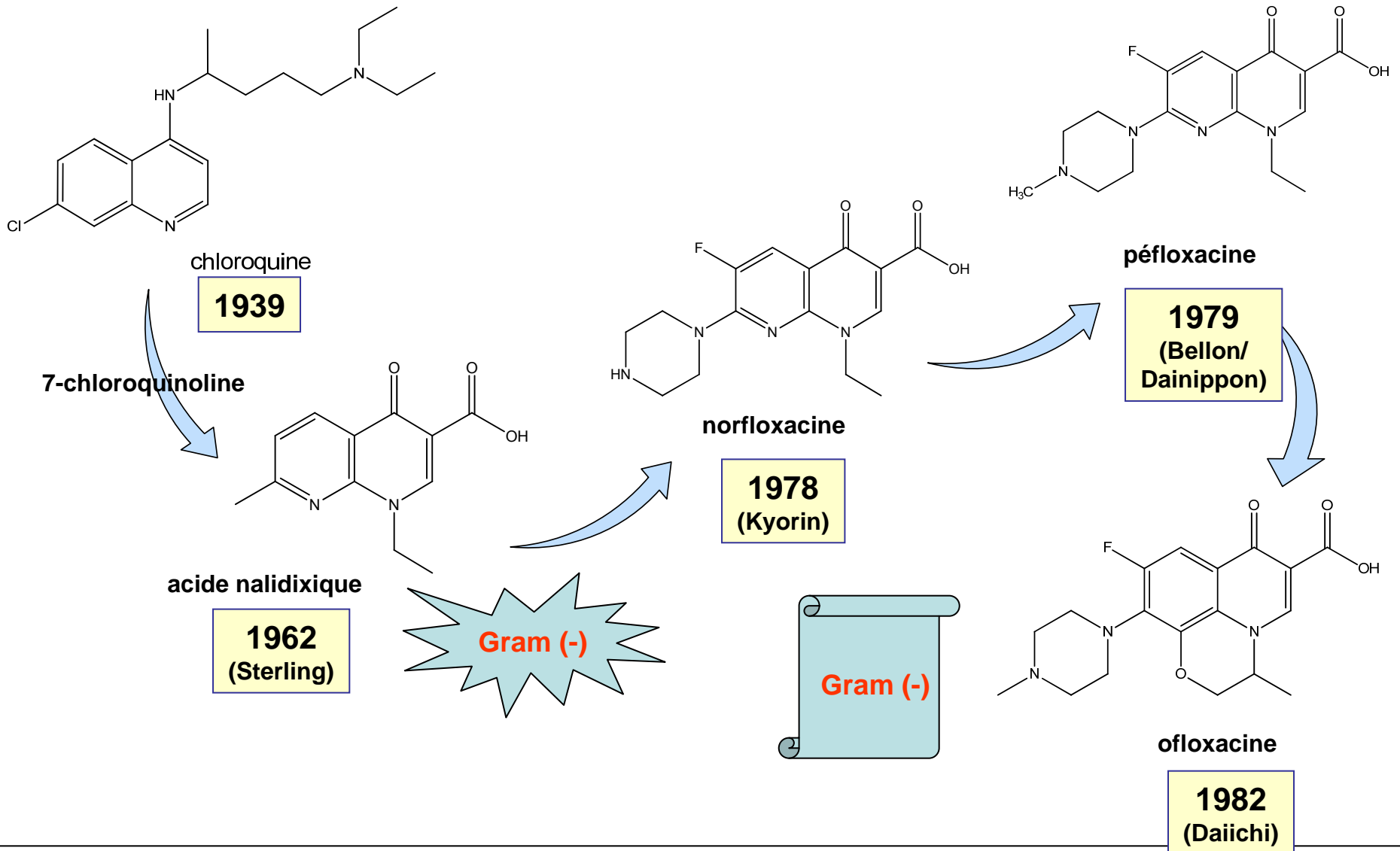
* Un antibiotique réduit le risque de mortalité à court terme de 77%, d'échec thérapeutique de 53% et de purulence du sputum de 44% (Ram *et al.* Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004403; Quon *et al.* Chest 2008;133:756-66)

** Un traitement empirique précoce diminue le besoin de support ventilatoire et diminue le risque global de mortalité (Rothberg *et al.* JAMA 2010; 303(20):2035-2042).

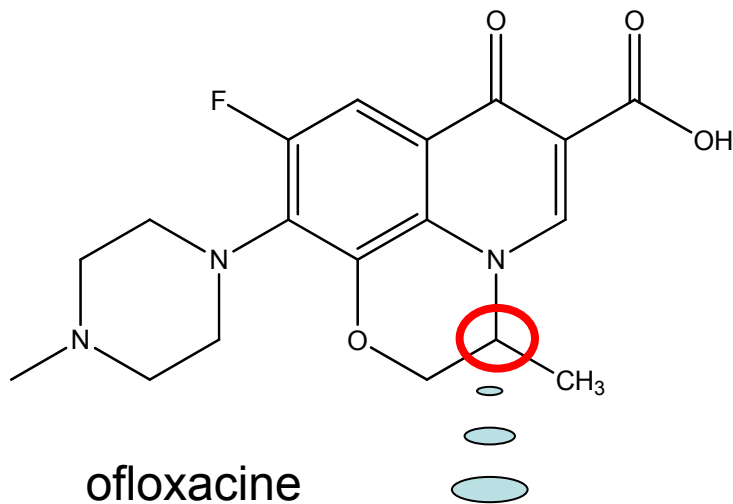
Contenu de la présentation

- L'histoire des fluoroquinolones respiratoires...
(résumé)
- Les profils
 - Microbiologiques (centré sur le *S. pneumoniae*)
 - Pharmacodynamie/ pharmacocinétique
(y compris Monte-Carlo)
 - Emergence de résistance
- La sécurité d'usage
- Que conclure ?
- Dias de réserve (compléments)

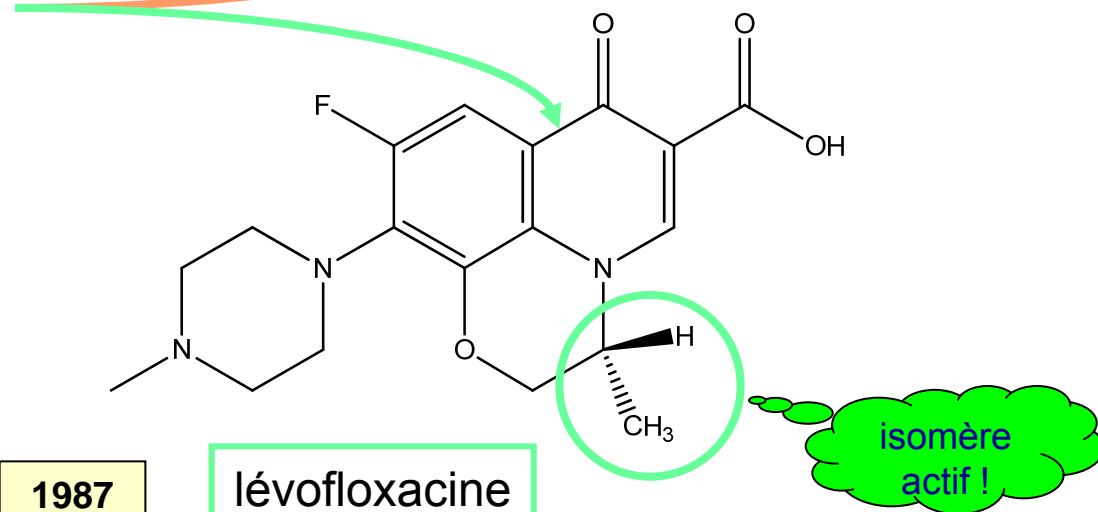
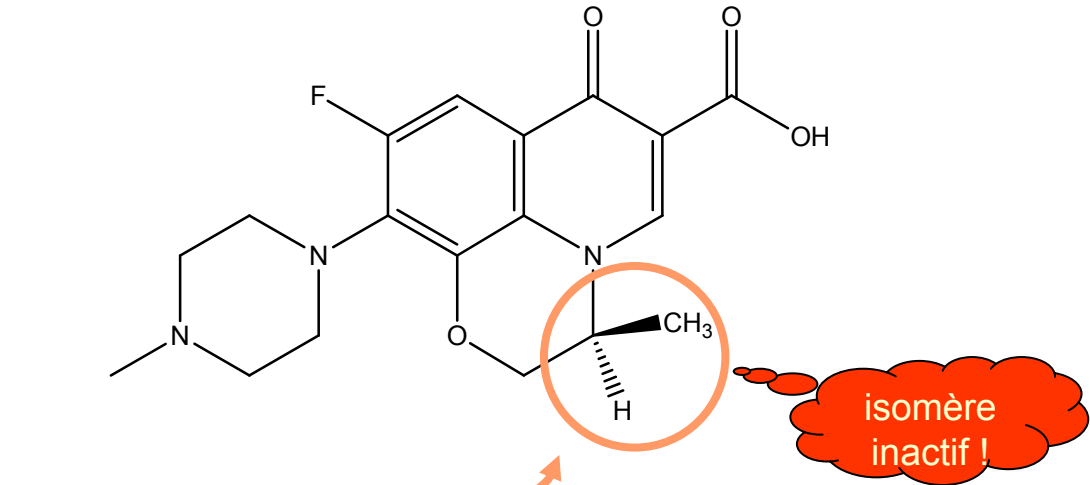
Une histoire qui commence par la malaria...



Comment faire de l'ofloxacin un anti-Gram (+) ?



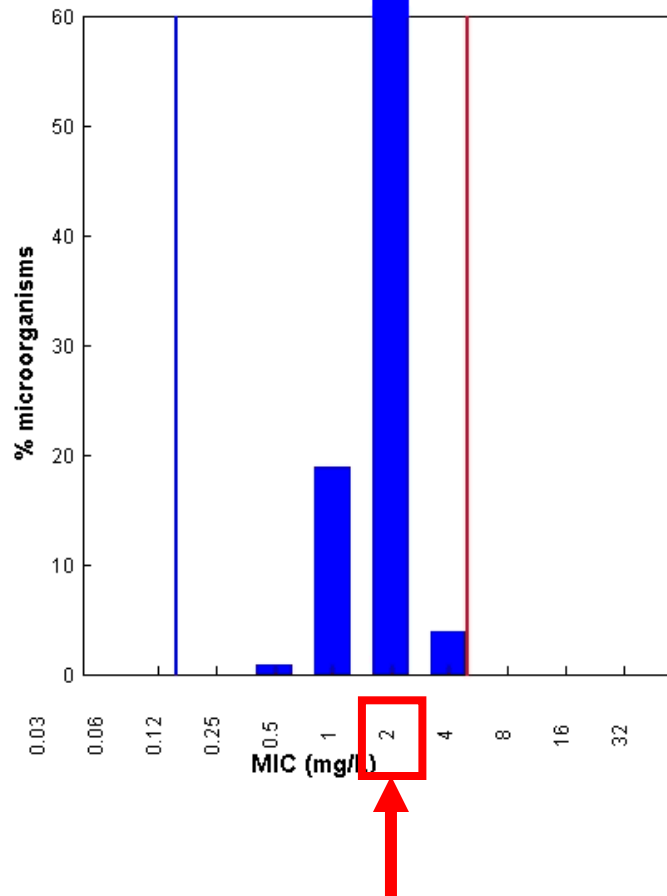
atome chiral



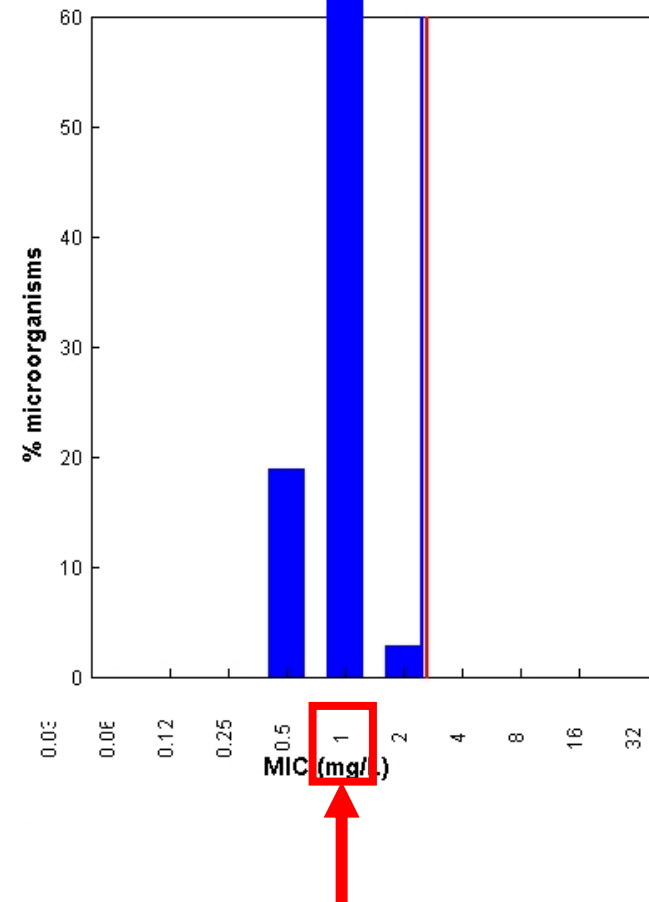
* Eur. pat. 206,283

Ofloxacin – levofloxacin et *S. pneumoniae*: une différence d'un facteur 2

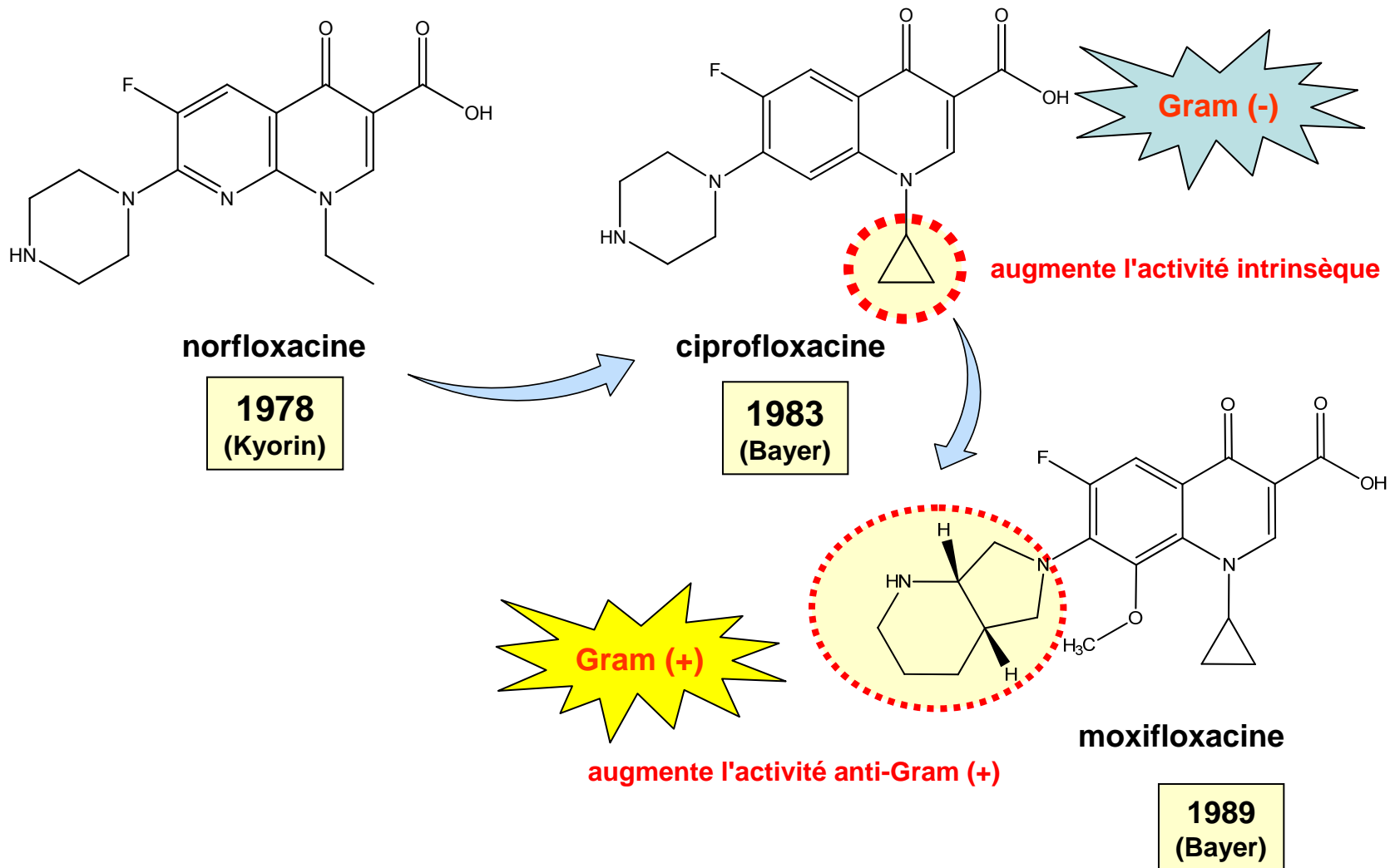
Ofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24



Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24

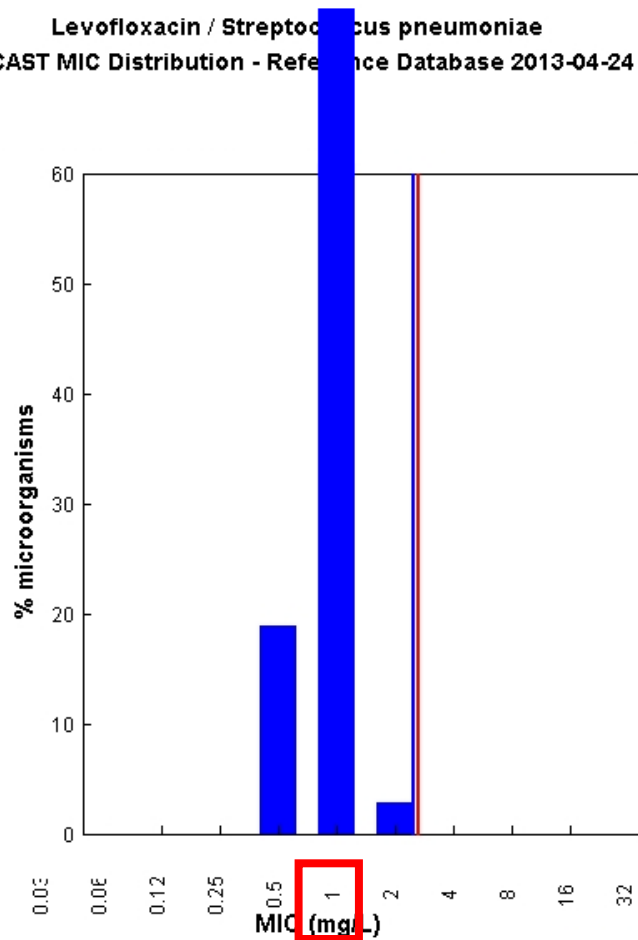


De la norfloxacine vers la moxifloxacine...

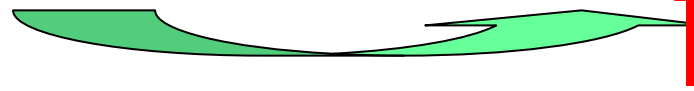
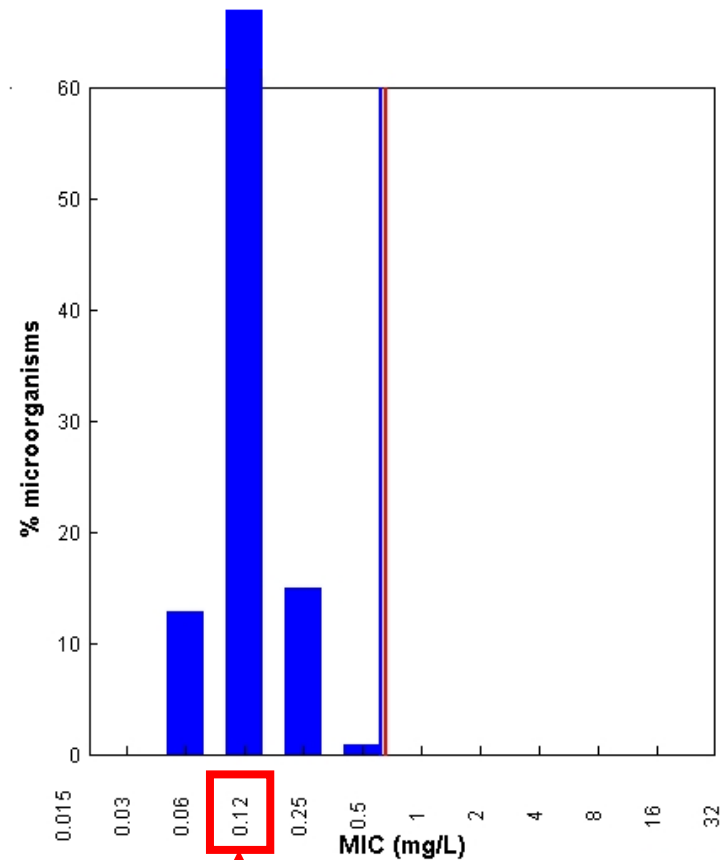


Optimisation des activités antistreptococciques

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24



Moxifloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24





Davantage de données du terrain ?

J.W. Decousser et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 186-195

2001

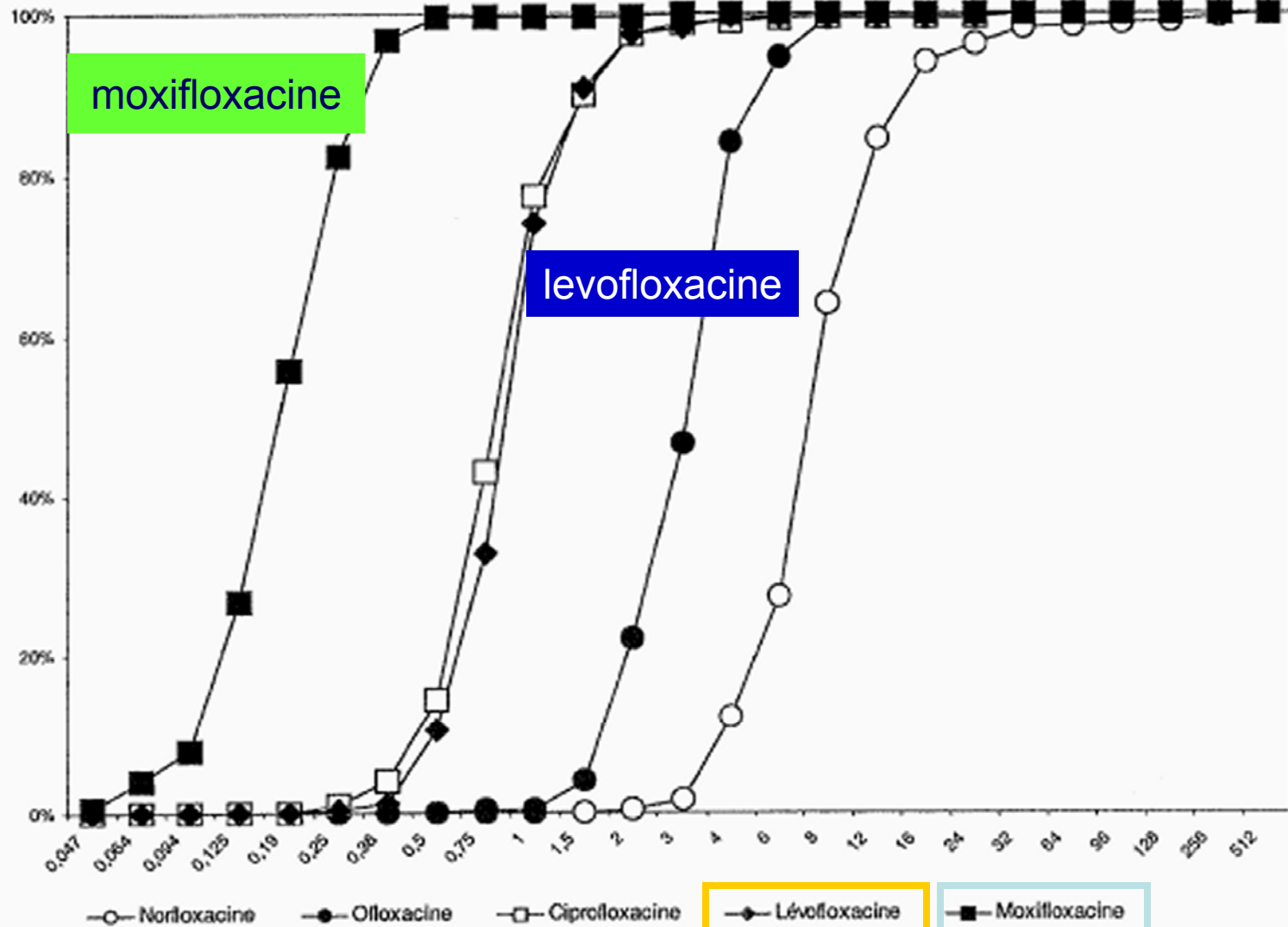
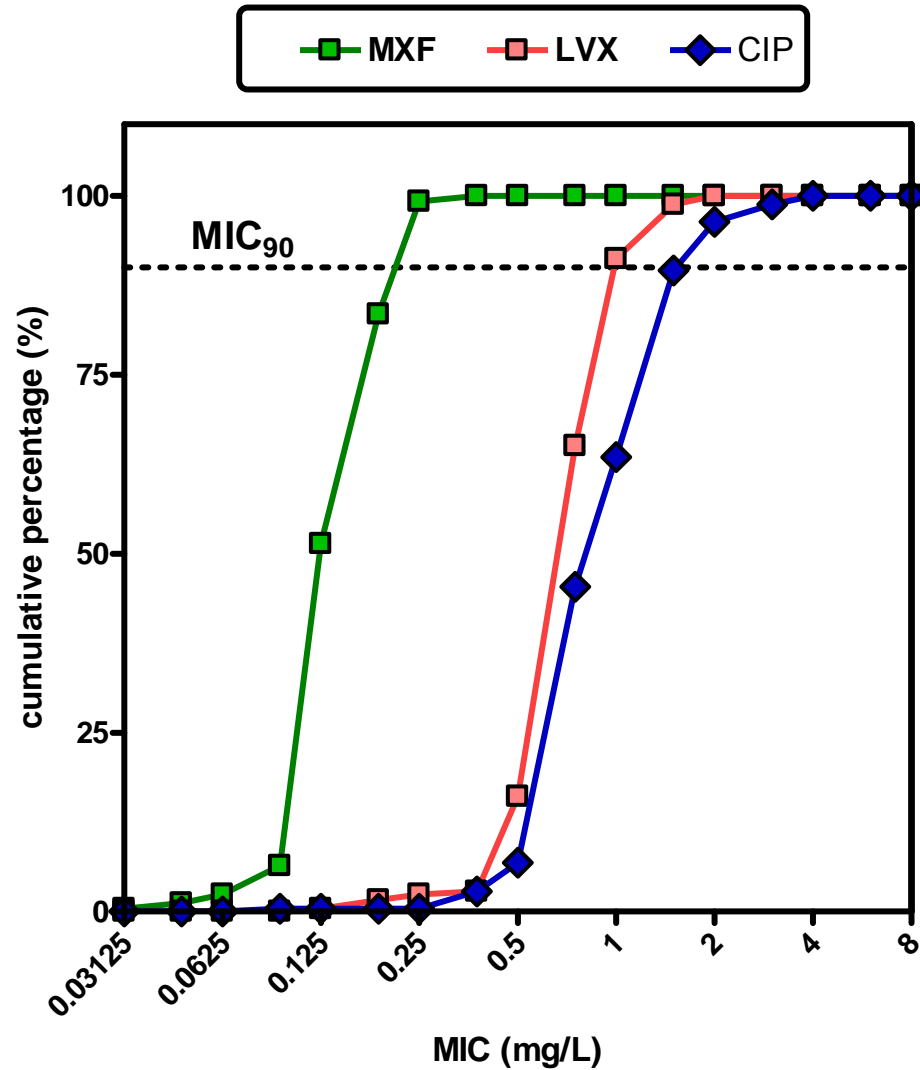


Fig. 1. Distribution of fluoroquinolone MICs for *S. pneumoniae* blood isolates.



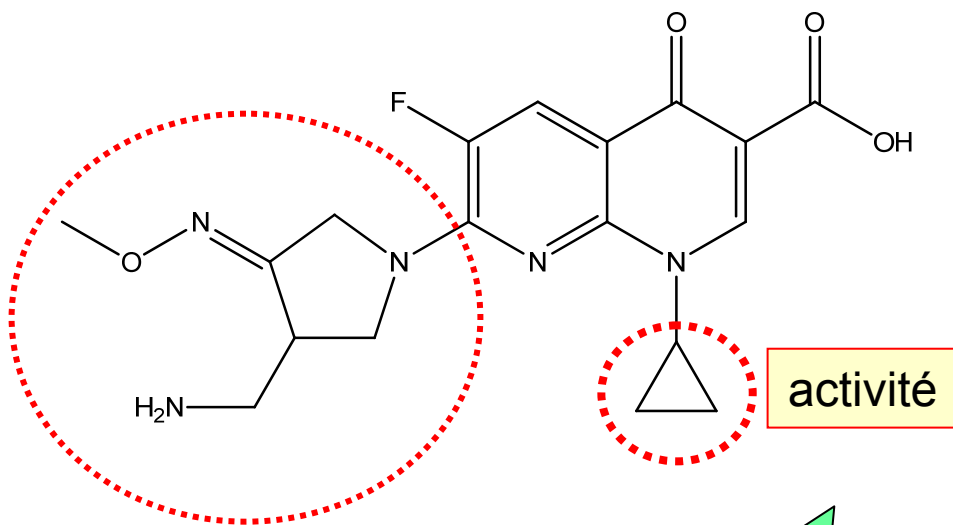
2010

Davantage de données du terrain ?



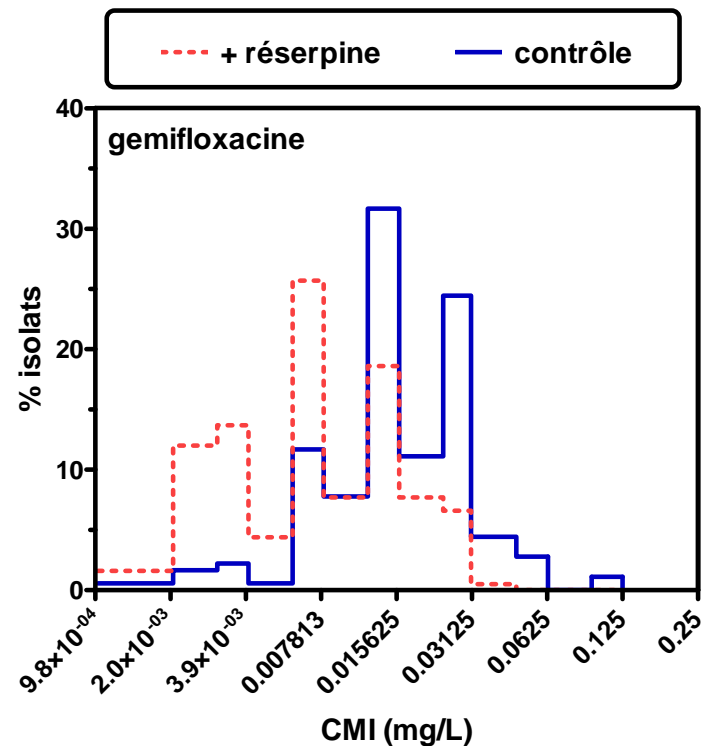
Lismond *et al.* Int J Antimicrob Agents. 2012 Mar;39(3):208-16. PMID: 22245497.

Et la gémifloxacine ?



mais efflux

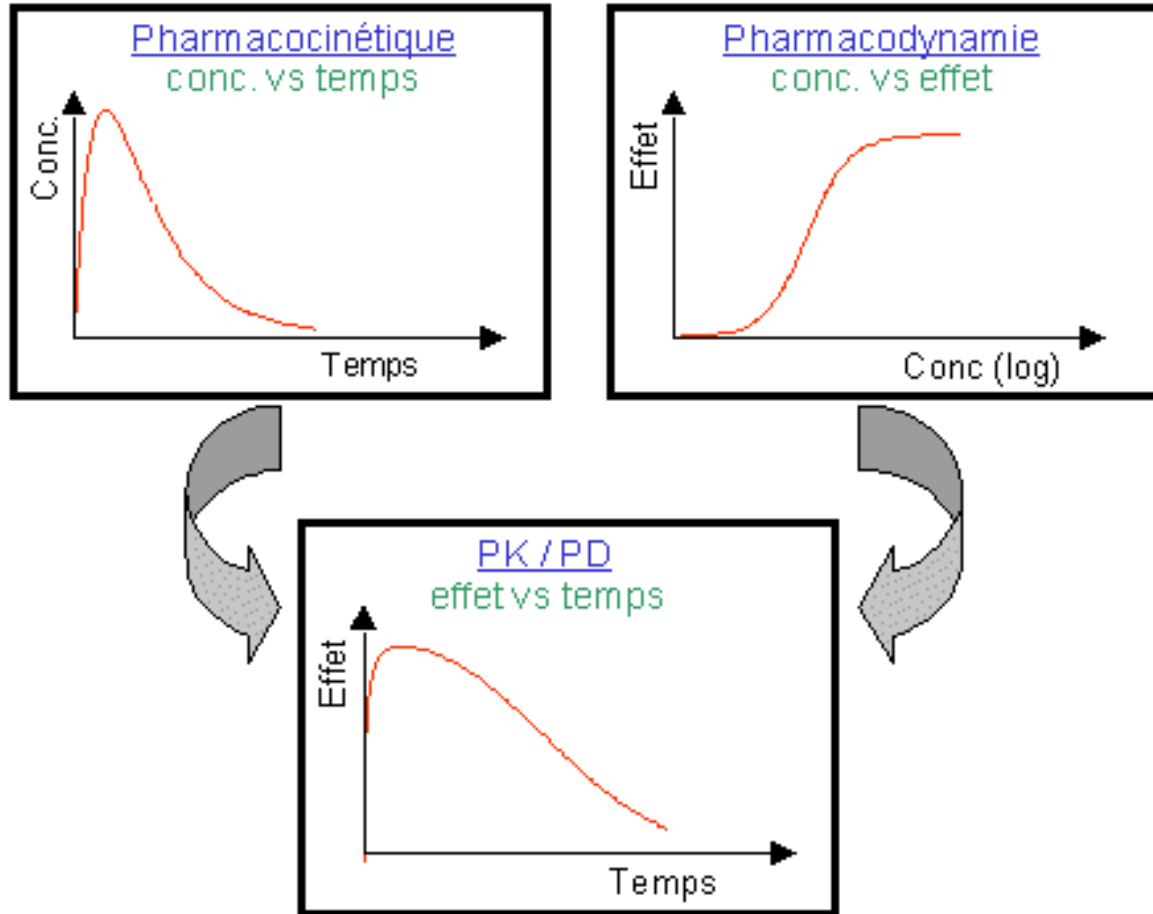
CMI très basses



Le transport par efflux au niveau intestinal expliquerait aussi la faible biodisponibilité de la gémifloxacine (70%)
[Jin et al. Xenobiotica. 2013 Apr;43(4):355-67].

Lismond *et al.* J Antimicrob Chemother. 2011; 66:948-51.PubMed: 21393137.

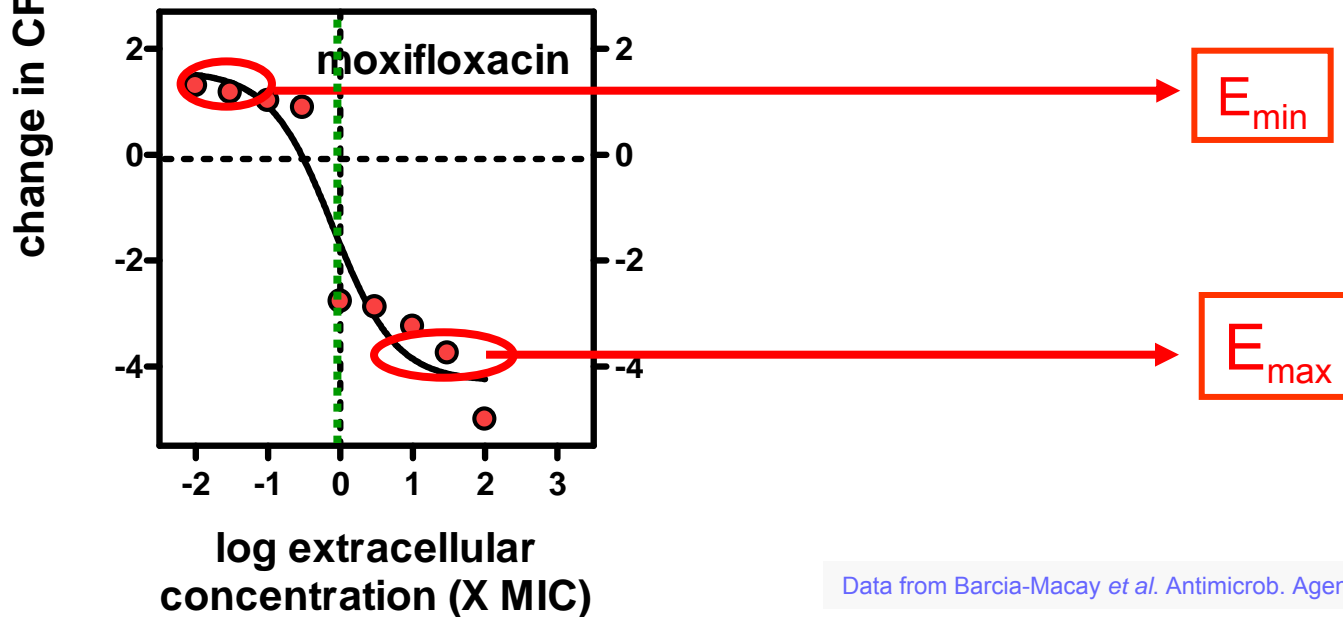
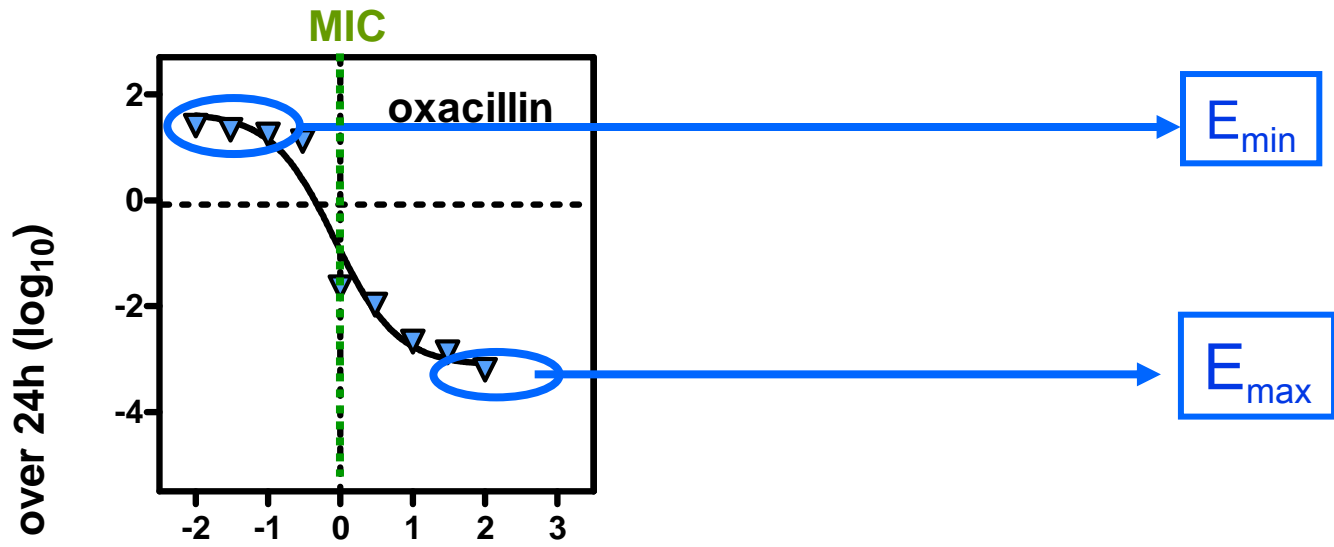
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.htm>
(adapté de Derendorf, 2002)

Quelle est la relation entre une CMI et l'effet ?

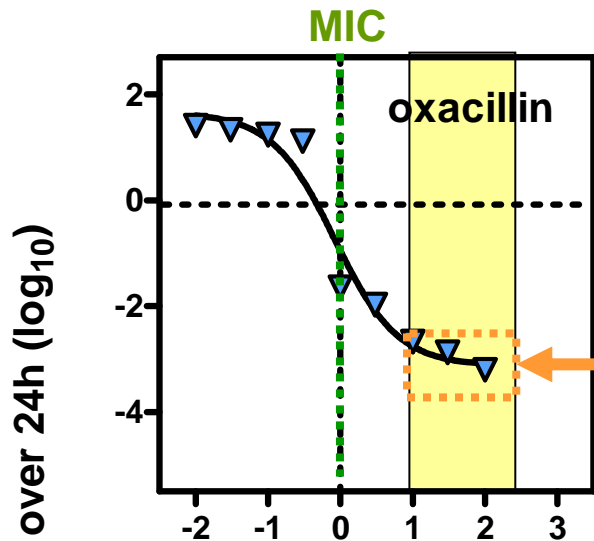
S. aureus



Data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851

Mais voici la pharmacocinétique

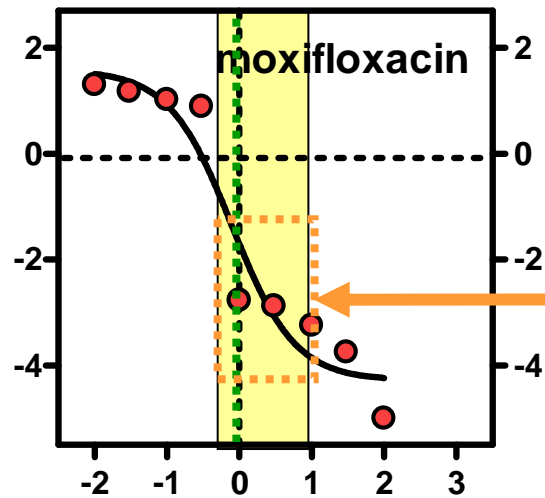
S. aureus



faible effet de la concentration sur la zone C_{\min} - C_{\max}

→ le TEMPS émergera comme paramètre déterminant

C_{\min} - C_{\max}



forte dépendance de la concentration sur la zone C_{\min} - C_{\max} range

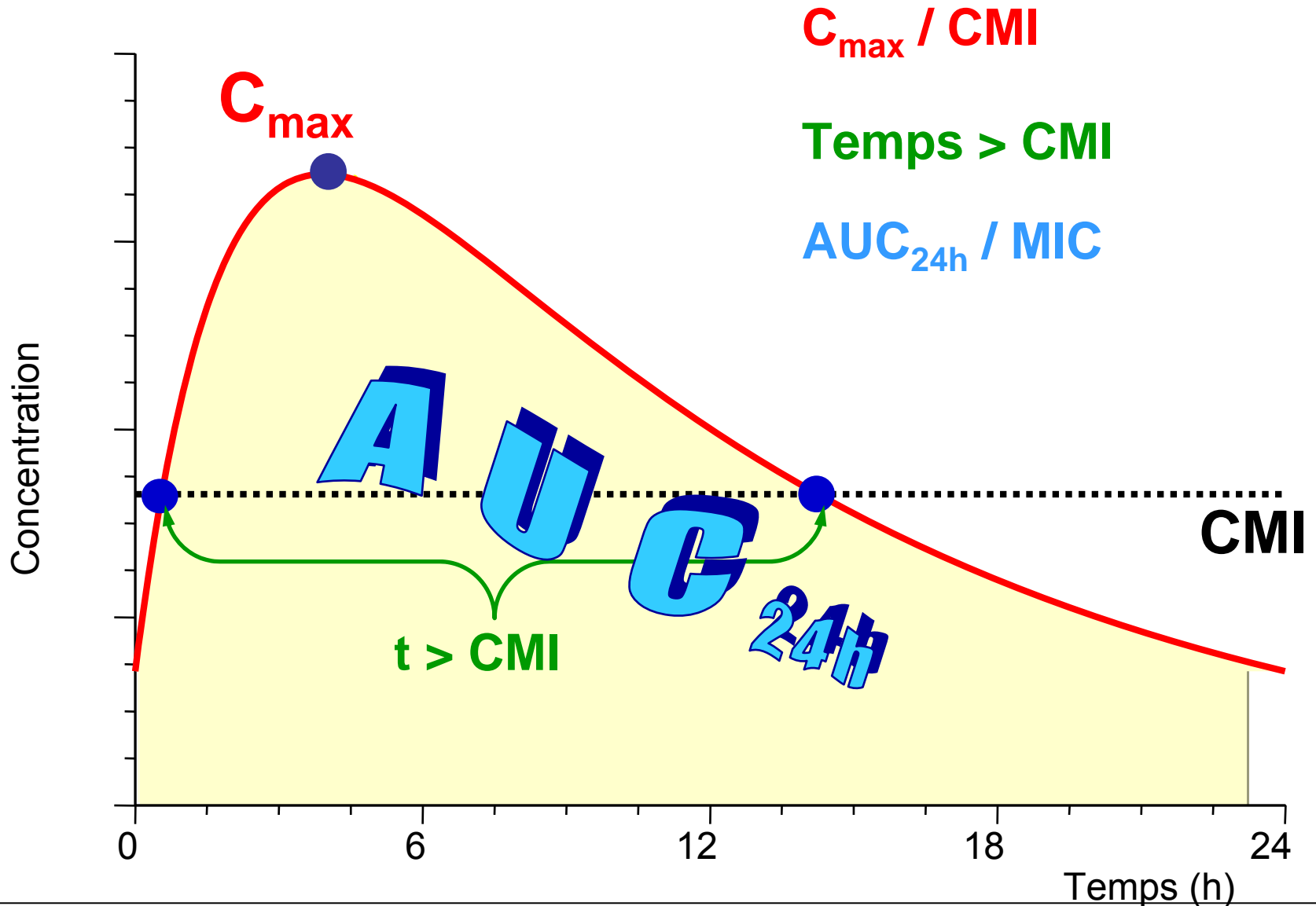
→ la CONCENTRATION émergera comme paramètre déterminant

log extracellular concentration (X MIC)

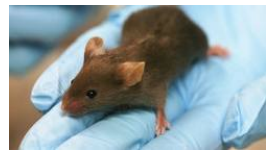
- data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851
- C_{\min} - C_{\max} : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell *et al.* eds., Elsevier



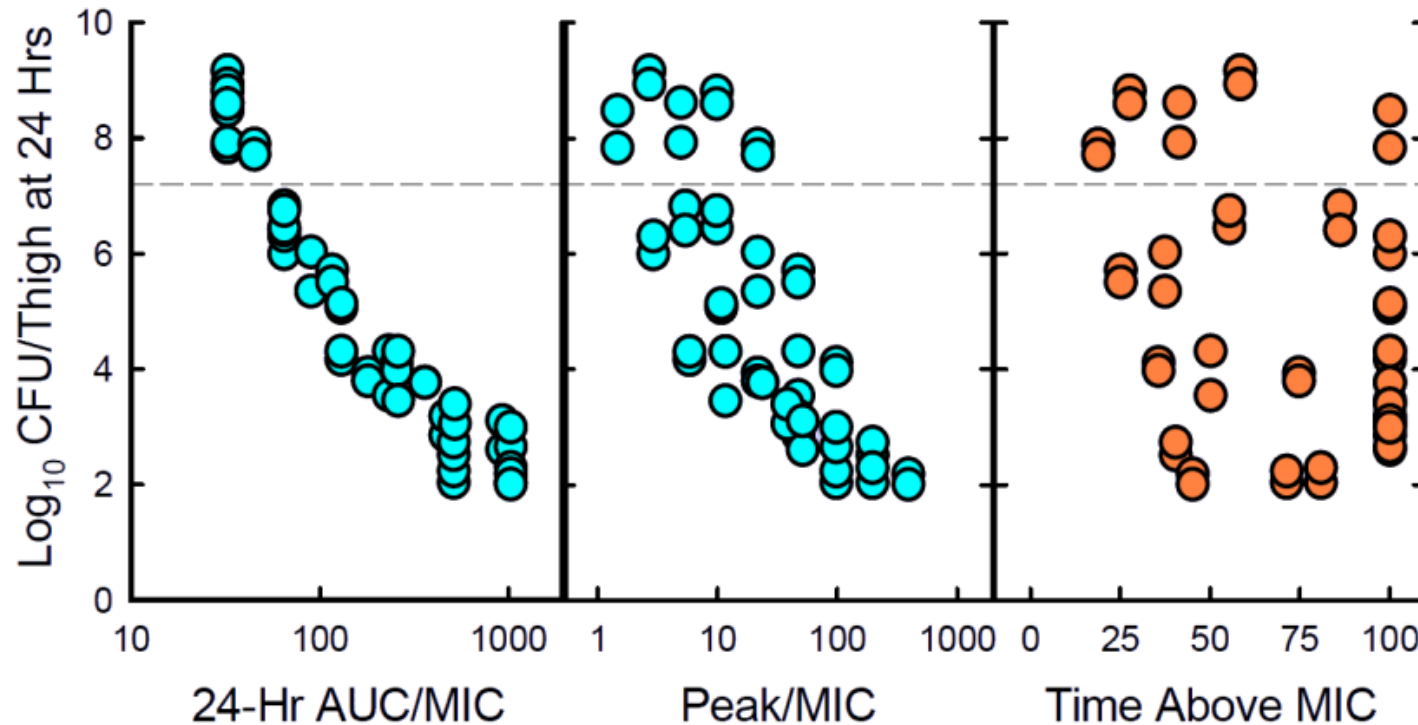
Et en pratique clinique...



PK/PD chez l'animal

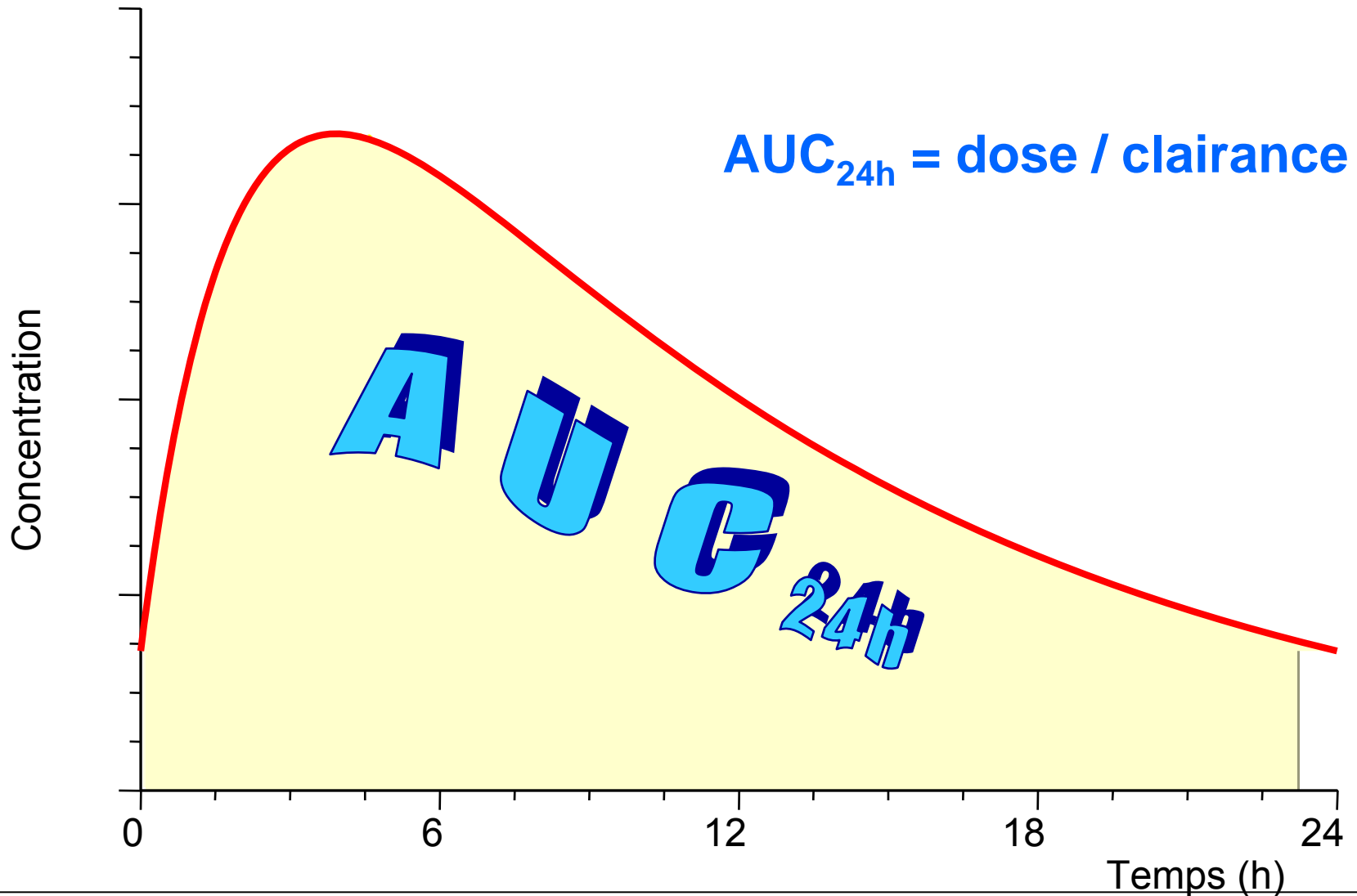


Pour les fluoroquinolones, l' AUC_{24h}/MIC et le C_{max} émergent comme paramètres prédictifs

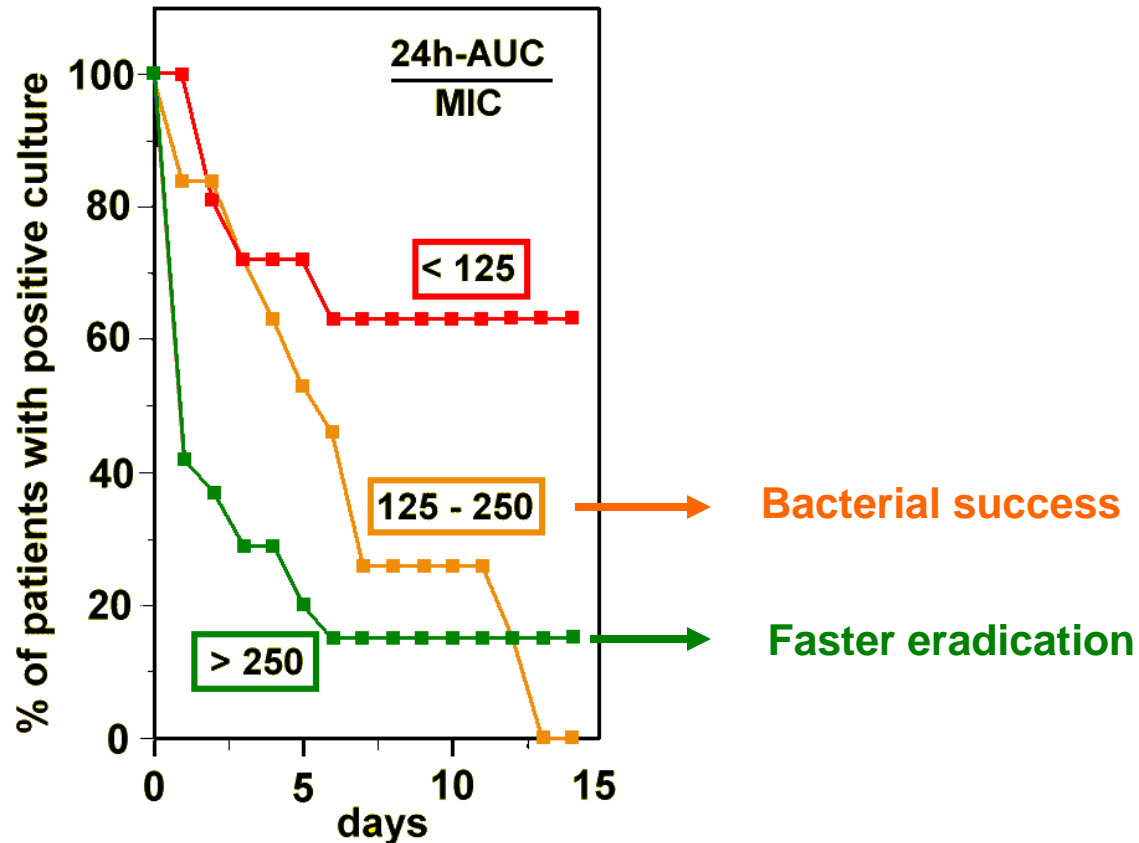


Correlation of PK/PD Indices with Efficacy of Levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in Thighs of Neutropenic Mice (W.A. Craig – ISAP workshop – ICAAC 2009)

Que veut dire une AUC_{24h} ?



AUC_{24h}/CMI chez les patients

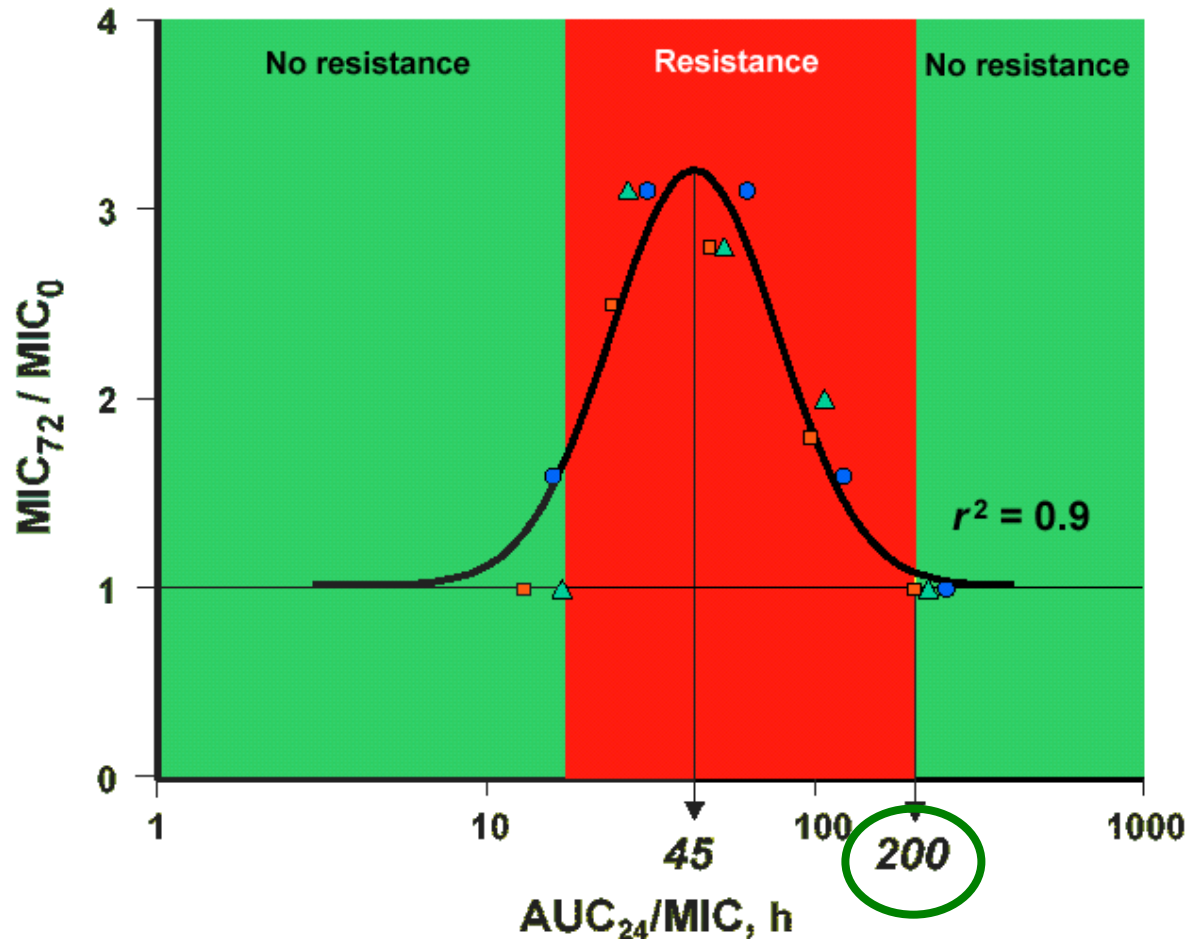


Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUC/MIC in severely ill patients treated with ciprofloxacin
The three groups differed significantly ($P < 0.005$).

Forrest et al AAC (1993) 37:1073-81

AUC_{24h}/CMI et prévention de la résistance

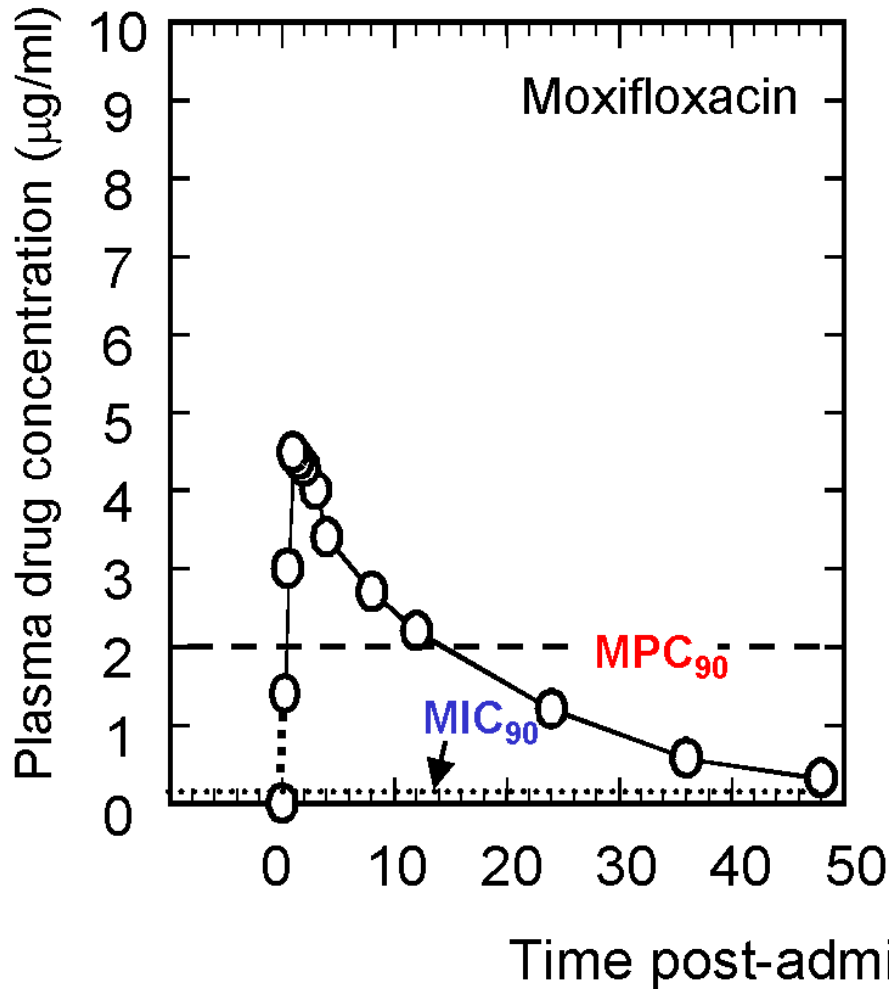
Perte de sensibilité après exposition aux fluoroquinolone



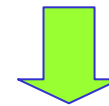
**AUC/CMI >> 125
&
Pic/CMI > 8**
préviennent
la sélection
de résistance

Firsov *et al.* In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May;47(5):1604-13.

MPC et moxifloxacin en pratique ...



Pour la moxifloxacin, le taux sérique dépasse la MPC pendant au moins 14h vis-à-vis du pneumocoque



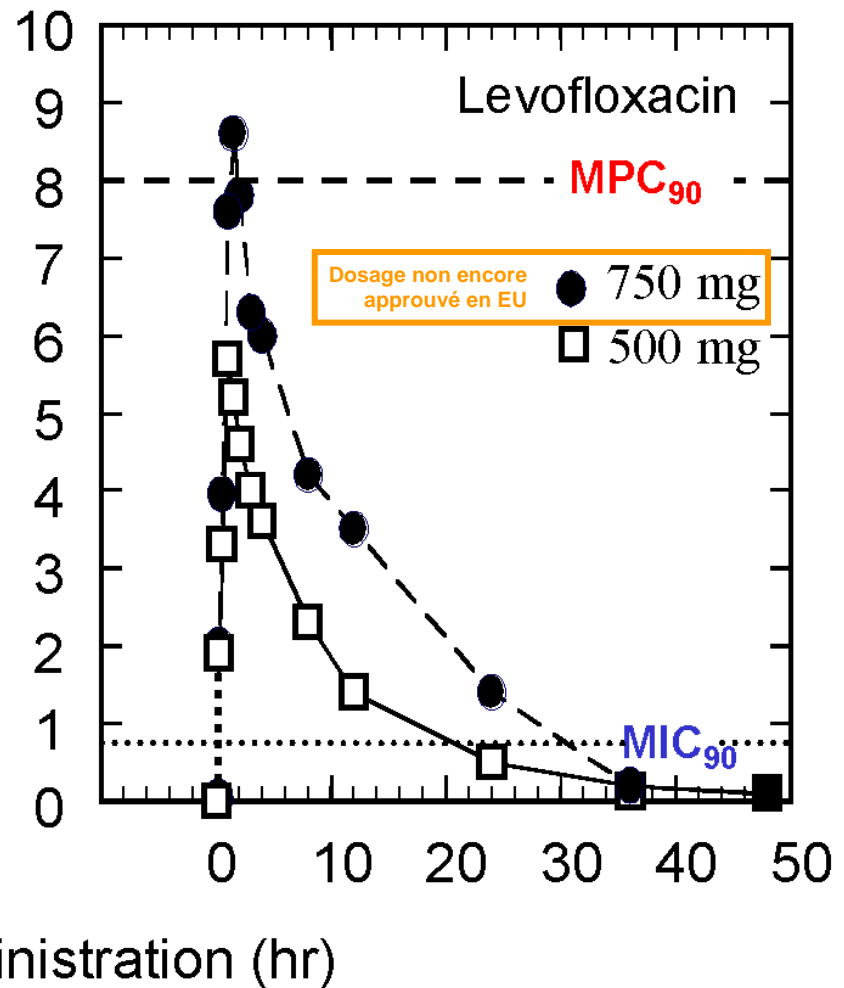
Faible de risque de sélection de résistance

MPC et lévofloxacin en pratique...

Par contre, pour la
lévofloxacin,
la concentration sérique reste
> CMI pendant 20 h
MAIS est toujours < MPC
vis-à-vis du pneumocoque

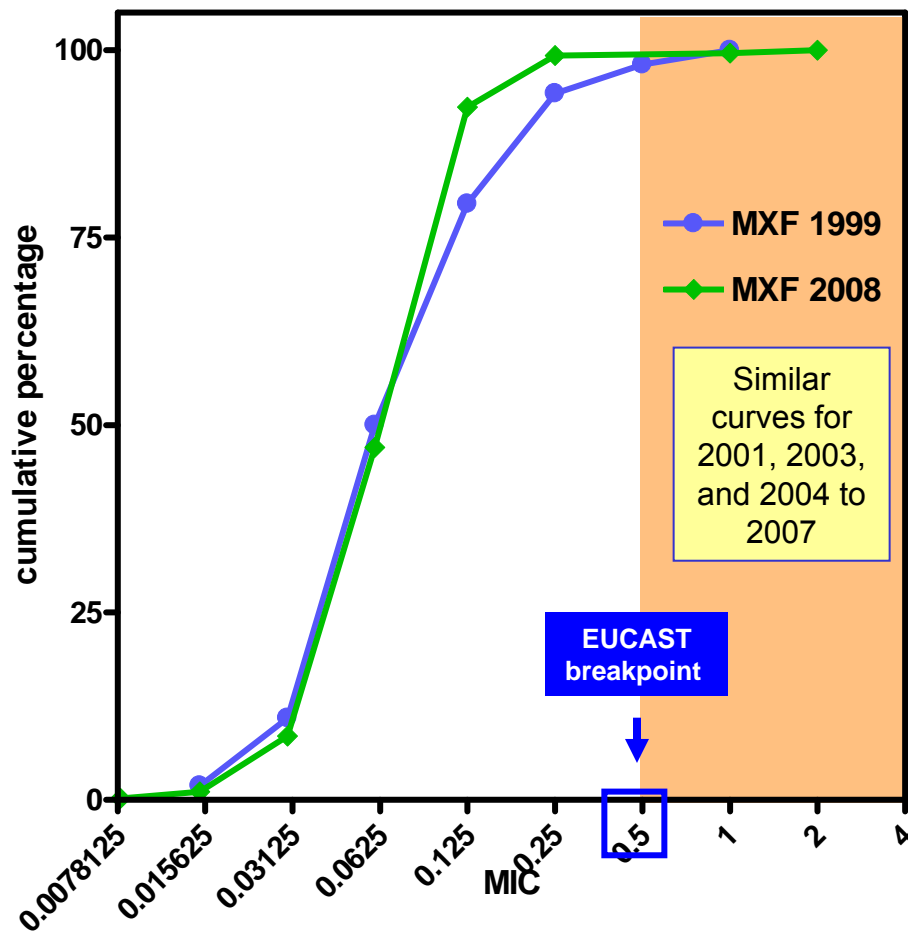


**Risque de sélection de
résistance non négligeable !**



Y-a-t-il eu émergence de résistance rapide vis-à-vis de la moxifloxacine en clinique ?

S. pneumoniae susceptibility to moxifloxacin in Belgium



Données d'une collection nationale

- infections respiratoires non-invasives

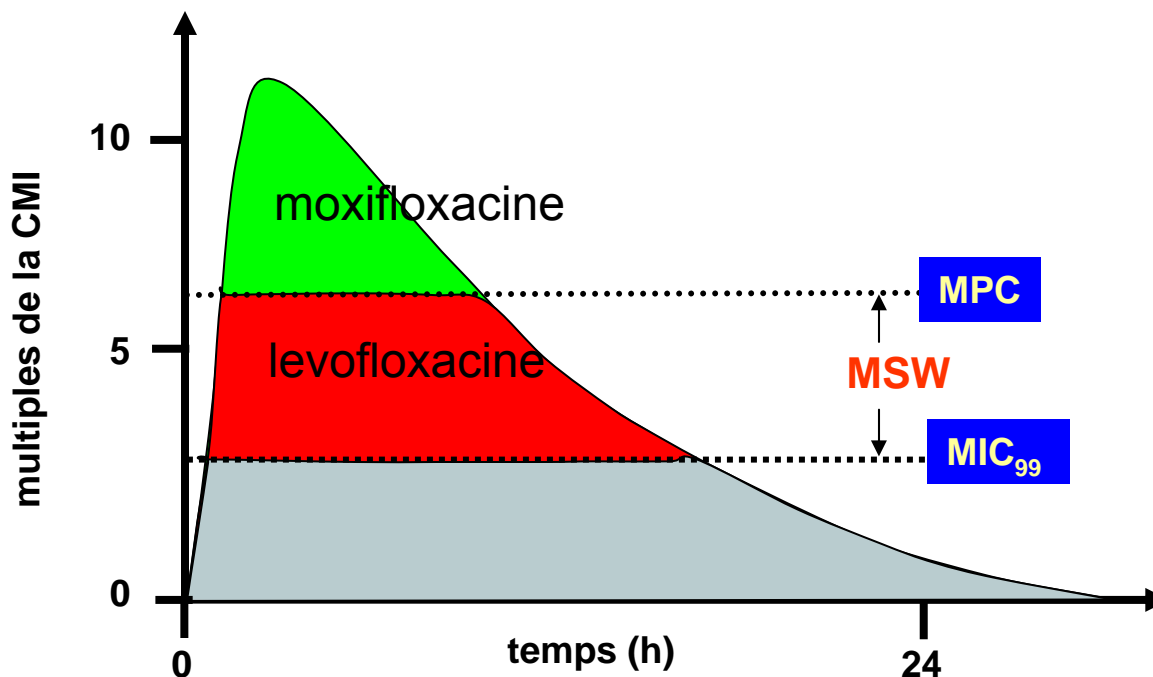
Pas de diminution de sensibilité

- Surveys from the Belgian Scientific Institute for Public Health for *S. pneumoniae* from community isolates (n=156 in 1999 and 448 in 2008)
- Data available yearly for 1999 through 2008
- <http://www.iph.fgov.be>

Vanhoof *et al.* 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. May, 16-19 2009, Helsinki.

Pourquoi la moxifloxacine reste-t-elle restée active malgré un usage important ?

- Sa posologie (400 mg) assure un C_{max} (4-5 mg/L) qui dépasse de plus de 10x les CMI des germes cibles et atteint et dépasse la concentration prévenant l'émergence de résistances (*Mutant Prevention Concentration* [MPC; about 10 x the MIC]) *,**



concept tiré de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

* ceci peut inclure des premiers mutants et des surexpression d'efflux (Avrain et al., JAC 2008; ...)

** ceci peut ne pas être le cas de la lévofloxacine, ce qui expliquerait l'augmentation des CMI aux Etats-Unis.

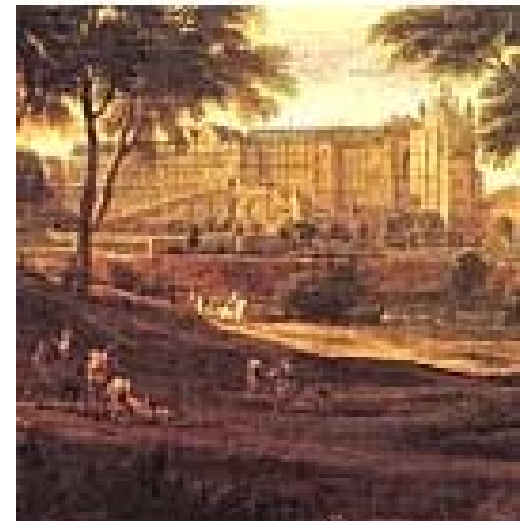
Une vue globale pour les fluoroquinolones

Si vous souhaitez une éradication rapide et réduire l'émergence de résistance

→ $\text{pic} / \text{CMI} > 10$

Si vous êtes intéressés aux effets globaux ...

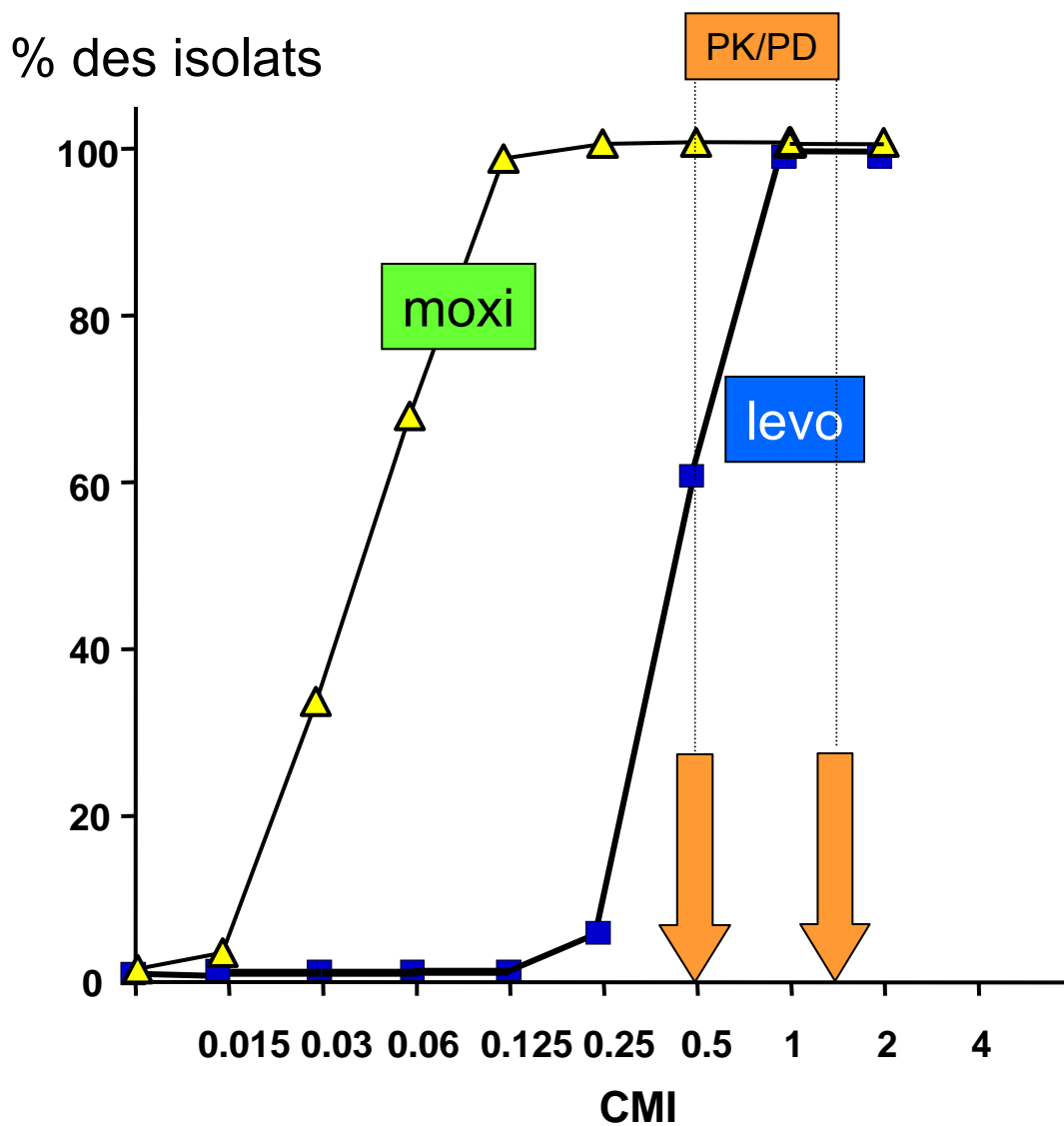
→ $\text{AUC}_{24\text{h}} / \text{CMI}: 30 \text{ to } 125$



Soyons pratique: un court exercice

- Vous avez deux Ixacins: L-xacin and M-xacin
- Elles ont essentiellement la même pharmacocinétique et la même tolérance
- Laquelle recommanderez-vous dans votre environnement ?

Application aux pneumocoques en Belgique



Moxifloxacin 400 mg 1x/d

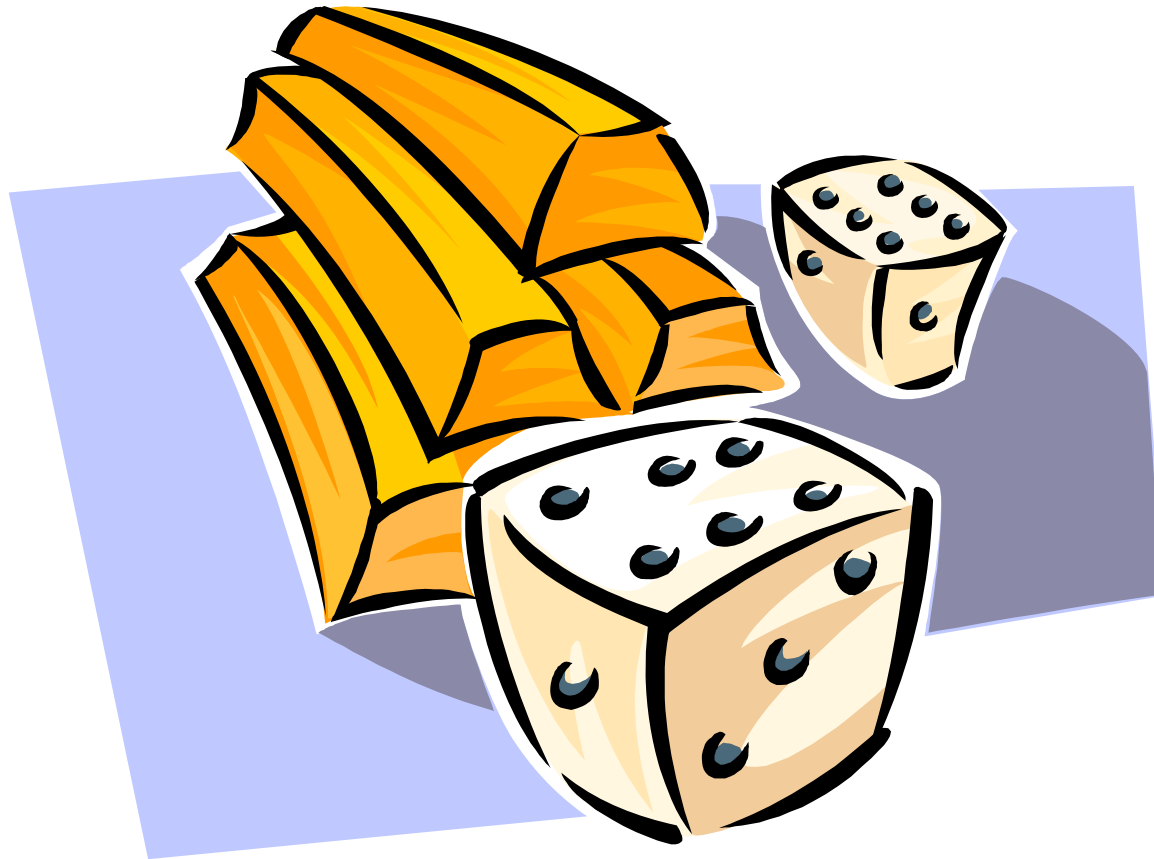
- AUC [(mg/l)xh]: 48
 - CMI_{max} : 0.5-1.5
- peak [mg/l]: 4.5
 - CMI_{max} : ~ 0.5

Levofloxacin 500 mg 1x/d

- AUC [(mg/l)xh]: 47
 - CMI_{max} : 0.5-1.5
- peak [mg/l]: 5
 - CMI_{max} : ~ 0.5

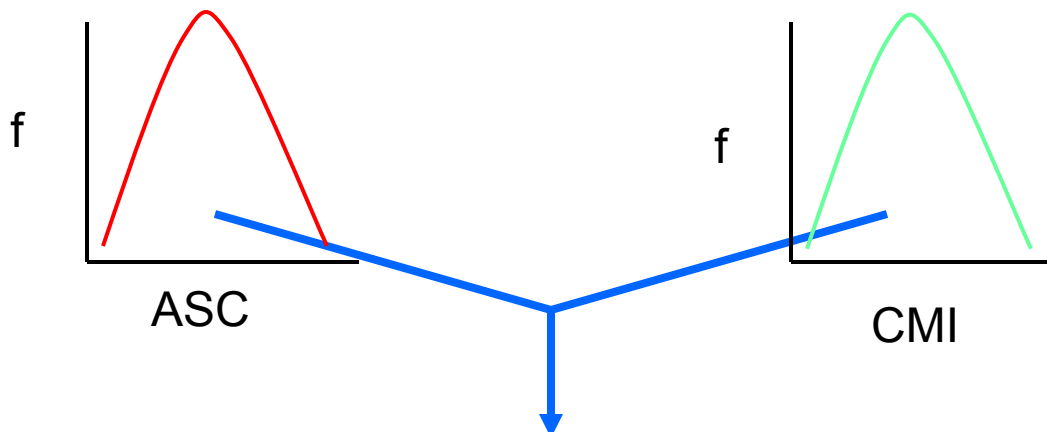
MIC data: J. Verhaegen et al., ECCMID 2003
Similar values in 2009 (Vanhoof, ECCMID 2009)

Simulations “Monte Carlo”

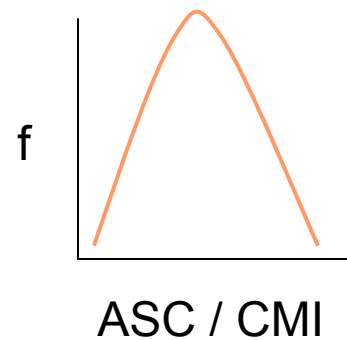


R. Wise, 11th ECCMID, 2001

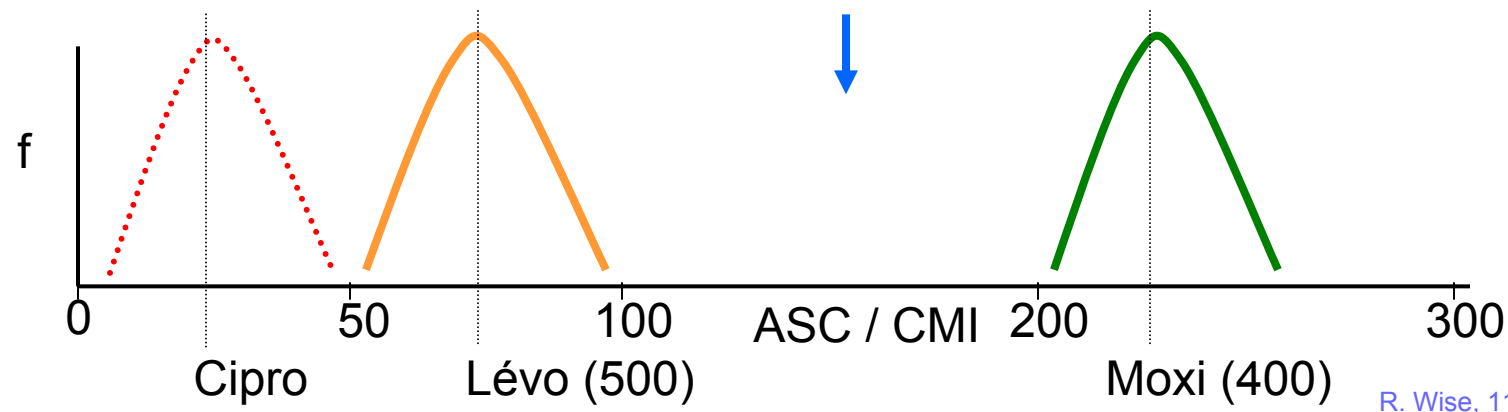
patients



bouillon



Simulation "Monte Carlo" vis-à-vis du pneumocoque



R. Wise, 11th ECCMID, 2001

Le problème de la gémifloxacine (non enregistrée en Europe ^a)

- taux sériques faibles (typiquement: 1.4 mg/L) → PK/PD $CMI_{max} = 0.12$ mg/L
- forte liaison aux protéines (60-70 %) → PK/PD $CMI_{max} = 0.06$ mg/L
- "Target attainment rate" (modélisation) : ≤ 0.06 mg/L (population "sauvage" ^b)

^a dossier rejeté par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

^b Lismond et al. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66(4):948-51

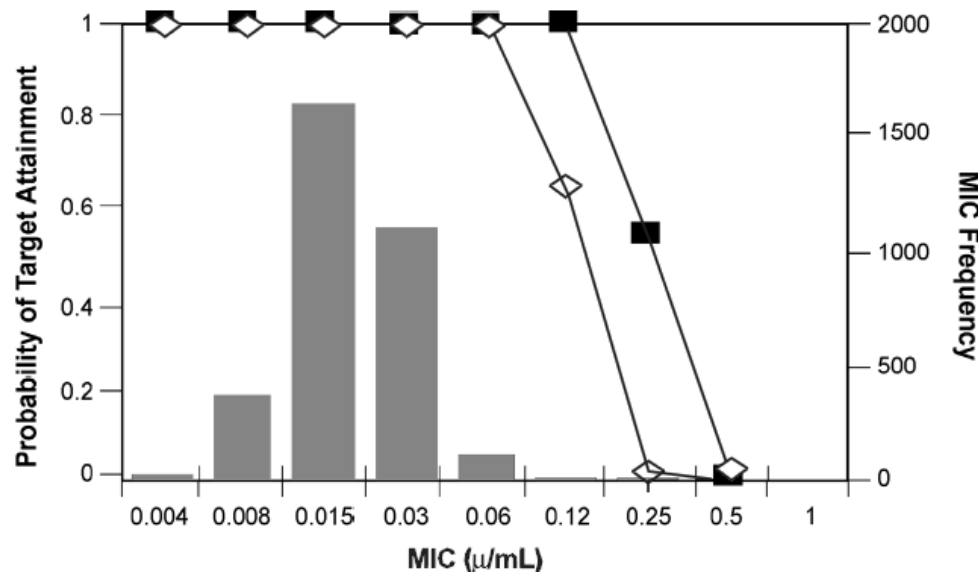
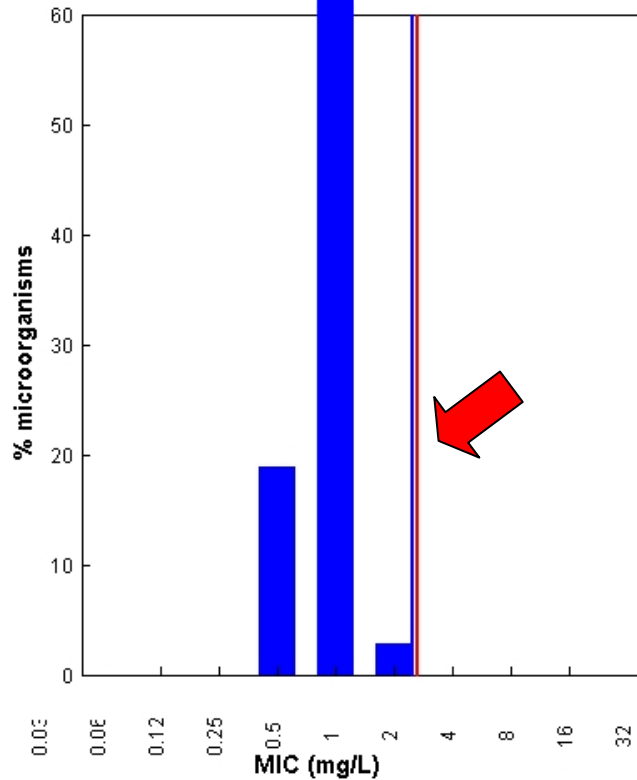


Fig. 1. Fractional probability of PK-PD target attainment for gemifloxacin against *S. pneumoniae*. The filled symbols (■) represent the probability of attaining an $fAUC/MIC$ ratio of 13 and the empty symbols (◇) represent the probability of attaining an $fAUC/MIC$ ratio of 25 over the MIC distribution (gray bars, $n = 3317$).

Owens et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;51(1):45-9.

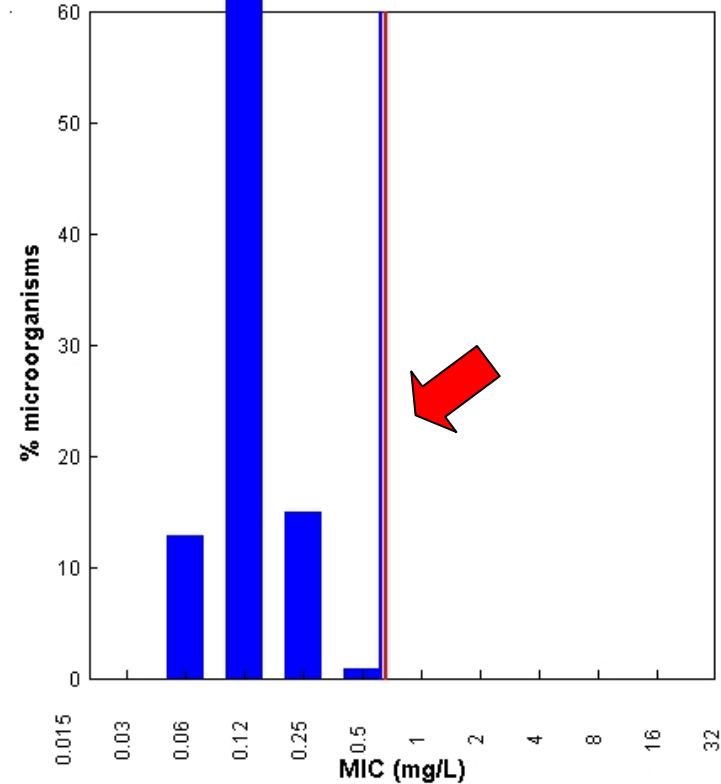
Les concentrations critiques EUCAST

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24



lévofloxacine: 2 mg/L
pour une dose de 2 x 500 mg/jr

Moxifloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-04-24



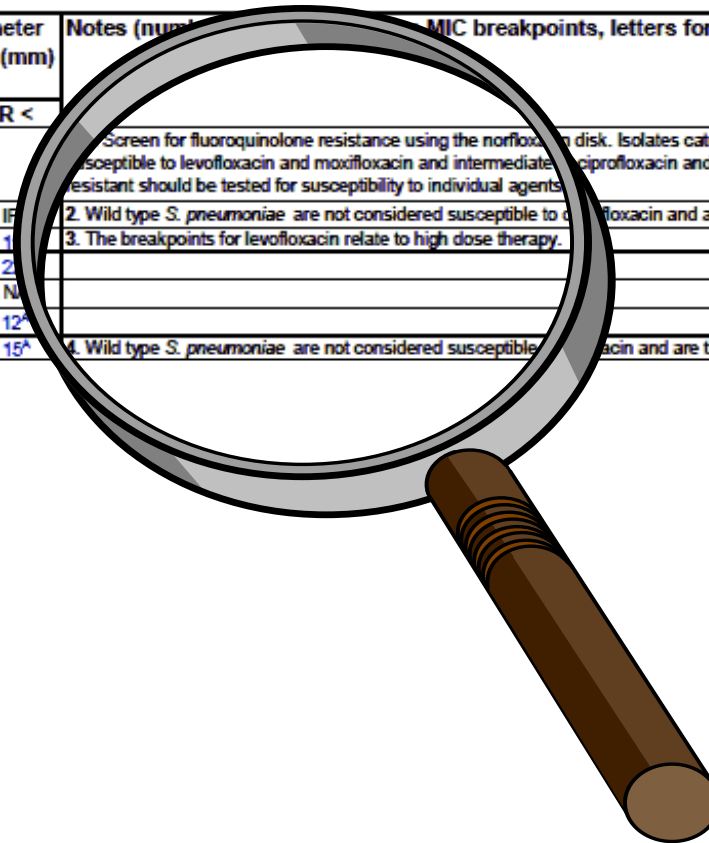
moxifloxacine: 0.5 mg/L
pour une dose de 1 x 400 mg/jr

Lisez les petits caractères de la lévofloxacine

Streptococcus pneumoniae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.1 2010-04-27

Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes (numbered) and MIC breakpoints, letters for comments on disk diffusion)
	S ≤	R >		S ≥	R <	
						Screen for fluoroquinolone resistance using the norfloxacin disk. Isolates categorized as susceptible can be reported as susceptible to levofloxacin and moxifloxacin and intermediate to ciprofloxacin and ofloxacin. Isolates categorized as resistant should be tested for susceptibility to individual agents.
Ciprofloxacin ²	0.12	2	5	19 ^A	15 ^B	2. Wild type <i>S. pneumoniae</i> are not considered susceptible to ciprofloxacin and are therefore categorized as intermediate.
Levofloxacin ³	2	2	5	19 ^A	15 ^B	3. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.
Moxifloxacin	0.5	0.5	5	22 ^A	20 ^B	
Nalidixic acid	NA	NA		NA	NA	
Norfloxacin (screen)	NA	NA	10	12 ^A	12 ^B	
Ofloxacin ⁴	0.12	4	5	50 ^A	15 ^B	4. Wild type <i>S. pneumoniae</i> are not considered susceptible to ofloxacin and are therefore categorized as intermediate.



Lisez les petits caractères de la lévofloxacine

Streptococcus pneumoniae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.1 2010-04-27

Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	Notes (numbers for comments on MIC breakpoints, letters for comments on disk diffusion)
	S ≤			Notes (numbers for comments on MIC breakpoint)
Ciprofloxacin ²	0.12			
Levofloxacin³	2			
Moxifloxacin	0.5			
Nalidixic acid	NA			
Norfloxacin (screen)	NA			
Ofloxacin ⁴				

Notes (numbers for comments on MIC breakpoint)

1/A. Susceptibility testing for quinolone resistance using norfloxacin disk is not applicable to levofloxacin and moxifloxacin and intermediate to ciprofloxacin. Isolates resistant should be tested for susceptibility to individual agents.

2. Wild type *S. pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin.

3. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.

4. Wild type *S. pneumoniae* are not considered susceptible to ofloxacin.



- La lévofloxacine doit être utilisée à 2 x 500 mg/jr pour le pneumocoque ...
- Une forme à 750 mg 1 x jr est enregistrée aux E.U. et "en demande" en Europe

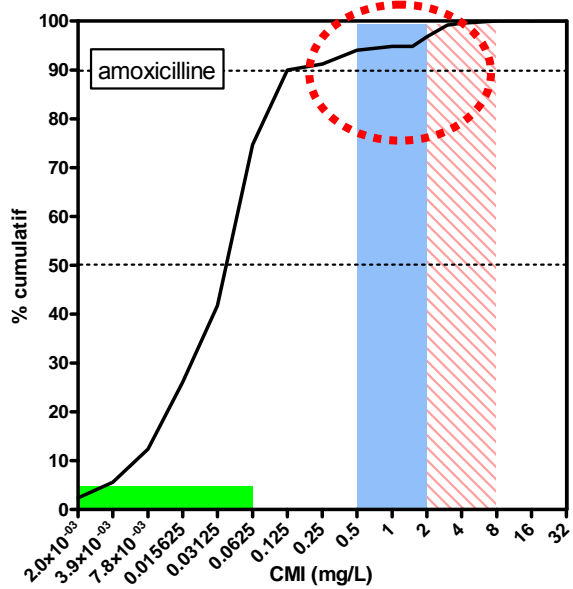
Quelle est la situation au Maroc ?

souches de Streptocoque pneumoniae isolés en 2011 et 2012

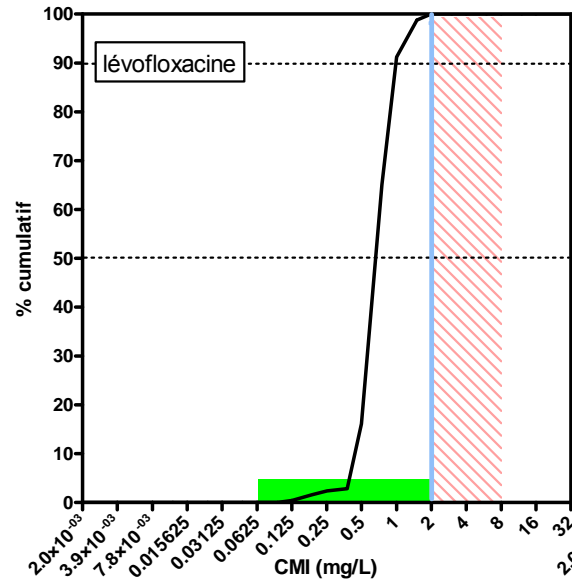
Age	De 3 ans jusqu'à 75 ans									
Sites anatomiques	Nombre de cas	Pulmonaire : 10	LCR : 9	Otite : 03	Oculaire : 03 « surinfection des plaies de la cornée »	Sinusite : 02	Hémoculture : 02	Peritonite : 01	Lésion vertébrale : 01	
Sensibilités aux antibiotiques	PENICILLINE G	07 souches à sensibilités diminuées avec une CMI > 0.06 (22.6%);						S ≤ 0,06 - R>2		
	AMOXICILLINE	02 souches à sensibilités intermédiaires (6.5%);						S ≤ 0,5 - R>2		
	CEFOTAXIME	une souche à sensibilité intermédiaire avec CMI = 1 (3.12%);						S ≤ 0,5 - R>2		
	LEVOFLOXACINE	Toutes les souches sont sensibles (100%);						S ≤ 2 - R>2		
	ERYTHROMYCINE	16 souches testés dont 2 sont R (CMI>256);						S ≤ 0,25 - R>0,5		
	MINOCYCLINE	15 souches testées dont 6 sont R;						S ≤ 0,25 - R>0,5		

données non publiées du Prof. A. Benouda

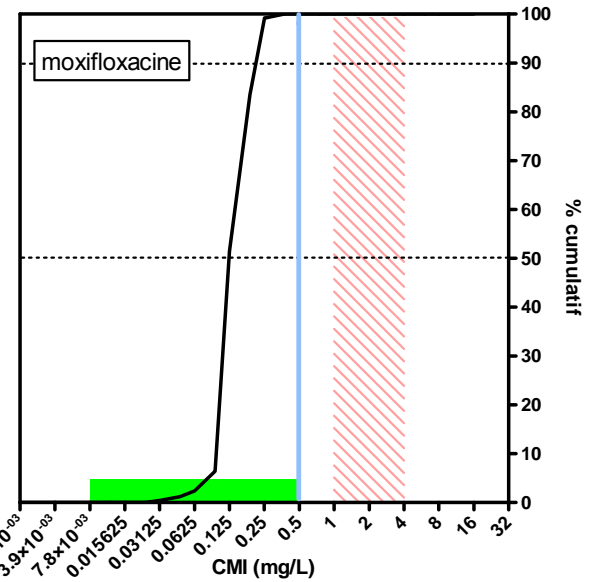
Comparaison avec la Belgique (2008-2010)



7 % de souches "intermédiaires"
4 % de soucehs résistantes



toutes les souches sont sensibles



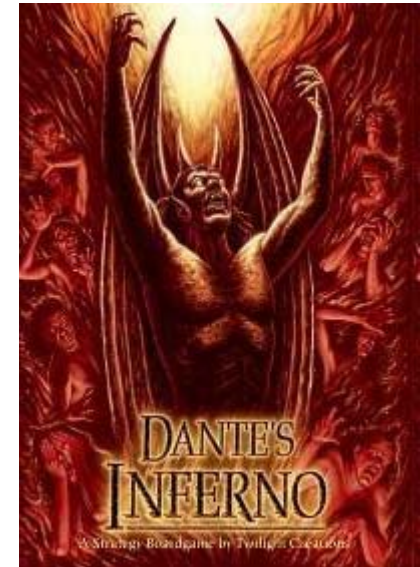
Mais y-a-t-il un risque d'effets indésirables ?



therapie ?



Effet indésirables?



Tous les antibiotiques ont des effets indésirables *

Classe	Médicament	Effets indésirables fréquents et/ou graves
β-lactames	amoxicilline	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges.
	amoxicilline plus acide clavulanique	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges
	céfuroxime	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées• Néphrotoxicité (aggravée par les diurétiques de l'anse)• Toxicité hépatique• Colite associée à <i>Clostridium difficile</i>
	ceftriaxone	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées• Perturbations hématologiques (éosinophilie, leucopénie, granulopénie, thrombocytopénie)• Toxicités hépatiques et biliaires (précipitation sous forme de sel de Ca⁺⁺)• SNC: céphalées, vertiges

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables *

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
Macrolides	clarithromycine	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Interactions médicamenteuses (CYP450)• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques• Palpitations, arythmies et allongements de l'intervalle QTc• Digestif: diarrhées, nausées, vomissements, dysgueusie• SNC: céphalées, confusion,...
	azithromycine	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Interactions médicamenteuses (CYP450), moins fréquentes que pour les autres macrolides• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques• Digestif: diarrhées, nausées, douleurs abdominales• SNC: fatigue, vertiges, ...• Génito-urinaire: néphrite, vaginite
	télithromycine	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées au <i>Clostridium difficile</i>• Hepatotoxicité• Troubles visuels• Prolongation de l'intervalle QTc• Interactions médicamenteuses (CYP450)• Digestif: diarrhée, nausées, vômissements, dysgueusie• SNC: céphalées, vertiges, pertes de connaissance• Insuffisance respiratoire en cas de myasthénie (<i>myasthenia gravis</i>)

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables *

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
fluoroquinolones	lévofloxacin	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Toxicité hématologique• Toxicité hépatique **• SNC: céphalée, insomnie, vertiges, convulsions• Système musculosquelettique: tendinopathies• Neuropathie périphérique• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointes• Digestif: nausées, diarrhées
	moxifloxacin	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Système musculosquelettique: tendinopathies• Neuropathie périphérique• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointe• SNC: céphalées, insomnies, vertiges, convulsions• Digestif: nausées, diarrhées

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

** voir adaptation 2012 du RCP du TAVANIC (levofloxacin) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)
[Assessment report for Tavanic and associated names - 31 July 2012 - EMA/543953/2012 - Patient Health Protection]

Gemifloxacin

- enregistrée aux E.U. et environ 25 pays (principalement en Asie)
- effets indésirables « de classe » similaires aux autres fluorouinolones
- effets indésirable additionnel: rash (suivant l'enregistrement américain):
 - environ la moitié des causes d'arrêt de traitement
 - environ 3 x davantage que le comparateur dans les études cliniques
 - relation avec l'âge (jeunes femmes), thérapie hormonale de substitution, et la durée de traitement

Table 2. Rash Incidence in FACTIVE Treated Patients from the Clinical Studies Population* by Gender, Age, and Duration of Therapy

Gender & Age (yr) Category	Duration of FACTIVE Therapy			
	5 days	7 days	10 days**	14 days**
Female < 40	10/399 (2.5%)	49/407 (12.0%)	20/131 (15.3%)	7/31 (22.6%)
Female ≥ 40	30/1438 (2.1%)	34/887 (3.8%)	19/308 (6.2%)	10/126 (7.9%)
Male < 40	6/356 (1.7%)	26/453 (5.7%)	7/74 (9.5%)	3/39 (7.7%)
Male ≥ 40	10/1503 (0.7%)	26/984 (2.6%)	9/345 (2.6%)	3/116 (2.6%)
Totals	56/3696 (1.5%)	135/2732 (4.9%)	55/858 (6.4%)	23/312 (7.4%)

*includes patients from studies of community-acquired pneumonia, acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, and other indications

**exceeds the recommended duration of therapy

FACTIVE prescribing information: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=6881#section-9>

La gémifloxacine n'est pas autorisée en Europe (sécurité préclinique et clinique; voir diapos "réserve")

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables *

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
tétracyclines	doxycycline	<ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées• œsophagite et ulcérations œsophagiennes• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie• Hépatotoxicité• Phototoxicité

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent



Conclusions (# 1):

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires sont associés à des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patients à risque (exclusions)
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque propre à chaque patient dans son environnement spécifique

Analyse en 2009

LEADING ARTICLE

Drug Safety 2009; 32 (5): 359-378
0114-5916/09/0005-0359/\$49.95/0

© 2009 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Safety Profile of the Respiratory Fluoroquinolone Moxifloxacin Comparison with Other Fluoroquinolones and Other Antibacterial Classes

Françoise Van Bambeke and Paul M. Tulkens

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie Clinique, Louvain Drug
Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

The data show that using moxifloxacin, in its accepted indications and following the corresponding guidelines, should not be associated with an excessive incidence of drug-related adverse reactions, provided the clinician takes care in identifying patients with known risk factors and pays due attention to the contraindications and warnings mentioned in the labelling.

Drug Safety (2009) 32:359-378

Il est important d'identifier les populations à risque *

Classe	Médicament	Populations à risque élevé d'effet indésirable
fluoroquinolones	lévofloxacine	<ul style="list-style-type: none">• <u>tendinites et ruptures de tendon:</u> patients âgés et/ou prenant des corticoïdes, ou avec transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire• <u>effets cardiaques:</u> patients prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc, des antiarythmiques de classe 1A ou III patients avec allongement du QT ou avec hypokaliémie• <u>SNC:</u> patients à risque d'épilepsie• <u>Dysglycémie:</u> patients diabétiques• Grossesse, lactation, âge < 14 ans
	moxifloxacine	<ul style="list-style-type: none">• <u>tendinites et ruptures de tendon:</u> patients âgés et/ou prenant des corticoïdes, ou avec transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire• <u>effets cardiaques:</u> patients prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc, des antiarythmiques de classe 1A ou III patients avec allongement du QT ou avec hypokaliémie• <u>SNC:</u> patients à risque d'épilepsie• Grossesse, lactation, âge < 14 ans

* comme défini dans les RCP correspondants

Nouvelle analyse en 2012

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drugs R D 2012; 12 (2): 71-100
1179-6901/12/0002-0071

Adis © 2012 Tulkens et al., publisher and licensee Springer International Publishing AG. This is an open access article published under the terms of the Creative Commons License 'Attribution-NonCommercial-NoDerivative 3.0' (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) which permits non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original work is properly cited and not altered.

Moxifloxacin Safety An Analysis of 14 Years of Clinical Data

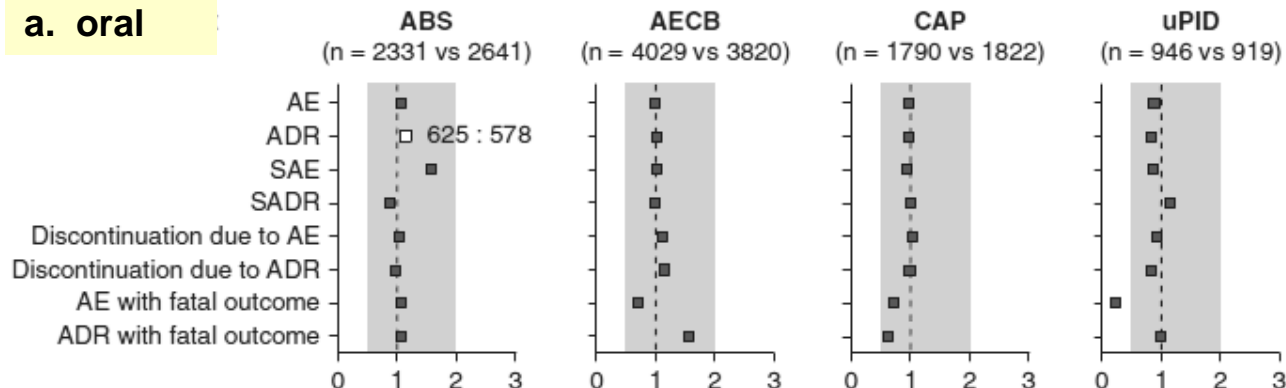
Paul M. Tulkens,¹ Pierre Arvis² and Frank Kruesmann³

- 1 Pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie clinique, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- 2 Bayer Santé SAS, Loos, France
- 3 Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

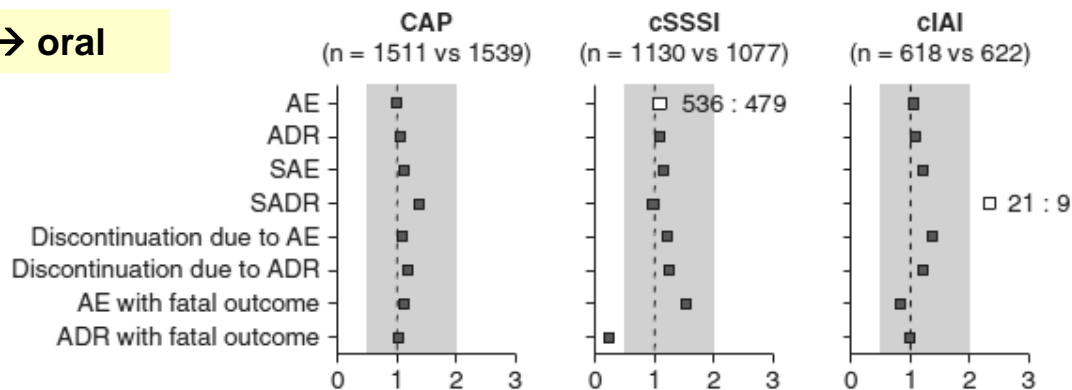
Conclusion: The safety of moxifloxacin is essentially comparable to that of standard therapies for patients receiving the currently registered dosage and for whom contraindications and precautions of use (as in the product label) are taken into account.

Risque par indication vs. comparateur

a. oral

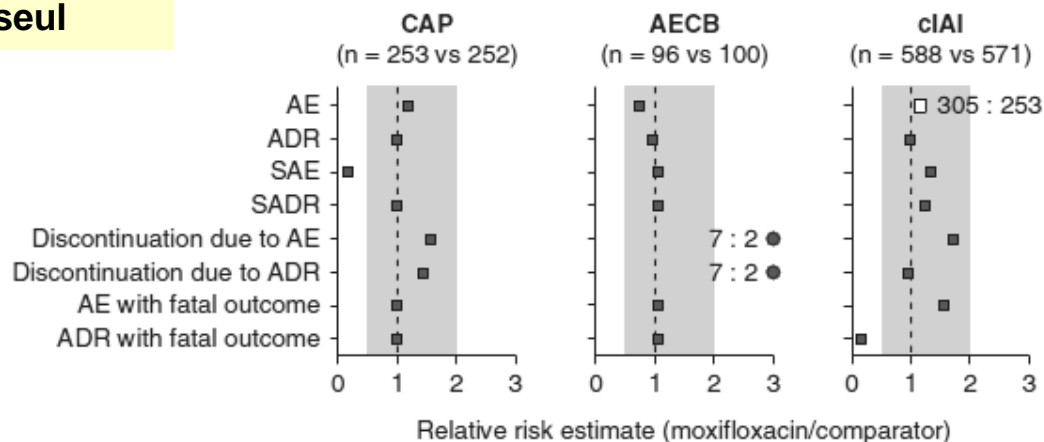


b. IV → oral



Drug R&D (2012) 12:71-100 [Open Access](#)

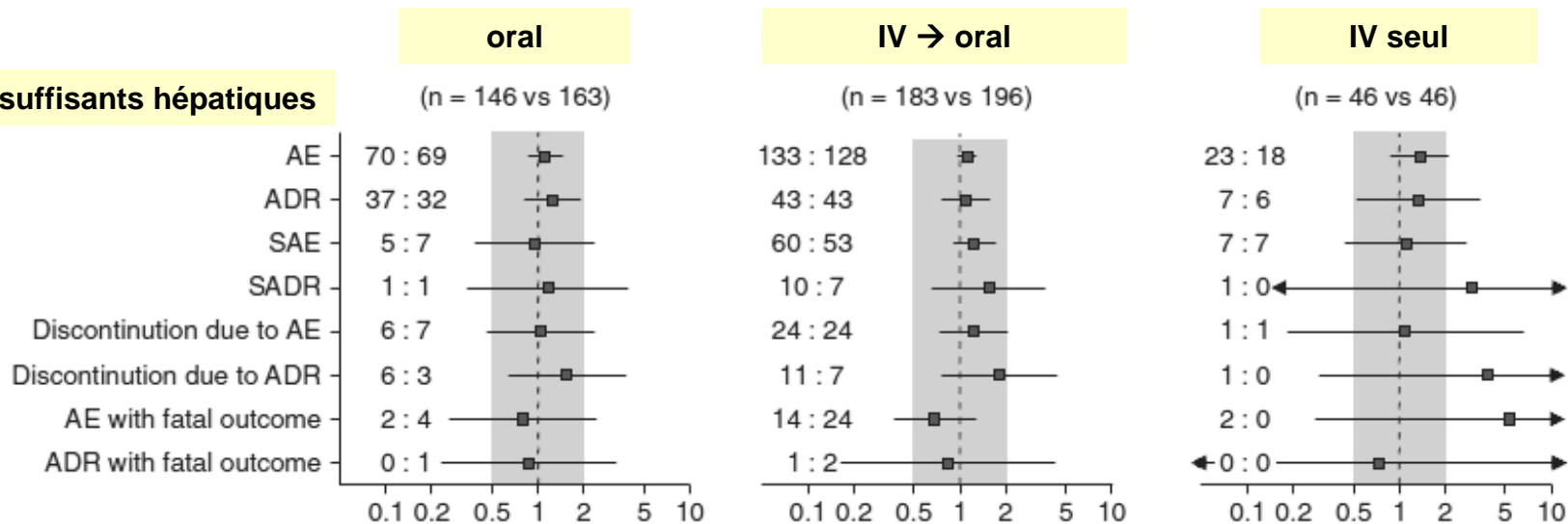
c. IV seul



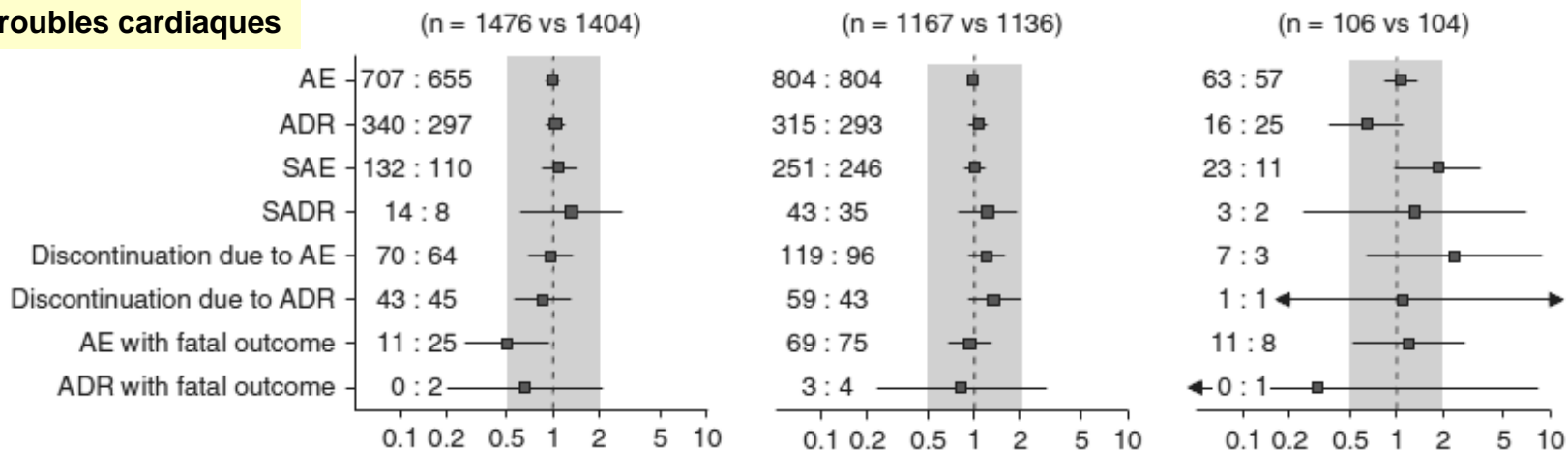
- **ABS:** acute bacterial sinusitis
- **AECB:** acute exacerbation of chronic bronchitis
- **CAP:** community-acquired pneumonia
- **uPID:** uncomplicated pelvic inflammatory disease
- **cSSSI:** complicated skin and skin structure infection
- **cIAI:** complicated intraabdominal infection

Patients à risque particulier

a. insuffisants hépatiques



b. troubles cardiaques



Conclusions et réflexions (1 de 2)

- Les fluoroquinolones respiratoires (moxifloxacine/lévofloxacine) sont efficaces et, par rapport à d'autres antibiotiques, conservent leur activité microbiologique initiale
- Leur prescription, doit, néanmoins, se faire en prenant en considération les recommandations concernant le bon usage des antibiotiques
- Le dosage **correct** est important pour éviter les échecs thérapeutiques et l'émergence de résistance
 - éviter les fluoroquinolones "faibles" vis-à-vis du pneumocoque telles l'ofloxacine ou la ciprofloxacine...
 - doser la lévofloxacine à **2 x 500 mg** (ou 1 x 750 mg si disponible) pour couvrir l'ensemble de la population bactérienne

Ceci différencie fortement la moxifloxacine (1 x 400 g) de la lévofloxacine !

Conclusions et réflexions (2 de 2)

- Les effets secondaires de la moxifloxacine (et de la lévofloxacine) restent très limités si les précautions d'usage sont prises
- L'analyse exhaustive des données des essais cliniques **comparatifs** ne montrent pas de différences significatives entre moxifloxacine et autres antibiotiques communément utilisés dans les infections respiratoires
- La moxifloxacine (et la lévofloxacine si correctement dosée) peuvent donc représenter une **bonne alternative** dans les situations où les β -lactames et/ou les macrolides ne sont plus utilisables (résistance, allergie, interactions médicamenteuses, ...)
- La position de la gémifloxacine est incertaine du point de vue sécurité (et son usage n'est pas autorisé en Europe).

Déclaration de transparence

Soutiens financiers

- du *Fonds (belge) de la Recherche Scientifique* (et autres agences fédérales et régionales) pour le soutien à la recherche de base en pharmacologie et toxicologie des antibiotiques et domaines connexes
- du *Service fédéral belge "Santé publique"* dans le cadre d'études et de campagnes pour le bon usage des antibiotiques
- de l'Industrie pharmaceutique (y compris, mais pas exclusivement, Bayer et Sanofi-Aventis) pour des études spécifiques à leurs molécules

Notes:

- Tous nos travaux, quelle que soit la source de financement, sont publiés dans des revues à comité de lecture ("*peer-reviewed*") et, si possible, à facteur d'impact supérieur à 3. La liste complète de ces publications (avec liens) est disponible sur notre site web *
- Je suis membre du comité organisant les campagnes publiques pour un usage approprié des antibiotiques en Belgique depuis 2000 **
- J'ai été membre du "*Steering committee*" de l'EUCAST *** de 2008 à 2010 et reste membre du "*General committee*" (en tant représentant de l' "*International Society of Chemotherapy*")

* <http://www.facm.ucl.ac.be/>

** <http://www.antibiotiques.org/>

*** <http://www.eucast.org>

Réserve

EUCAST et concentrations critiques

Concentrations critiques EUCAST

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 1.1 April 2010

Streptococcus pneumoniae

Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin ²	0.12	2	5	19 ^A	19 ^A
Levofloxacin ³	2	2	5	22 ^A	22 ^A
Moxifloxacin	0.5	0.5	5	22 ^A	22 ^A
Nalidixic acid	NA	NA		NA	NA
Norfloxacin (screen)	NA	NA	10	12 ^A	12 ^A
Ofloxacin ⁴	0.12	4	5	50 ^A	15 ^A



Concentrations critiques EUCAST

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 1.1 April 2010

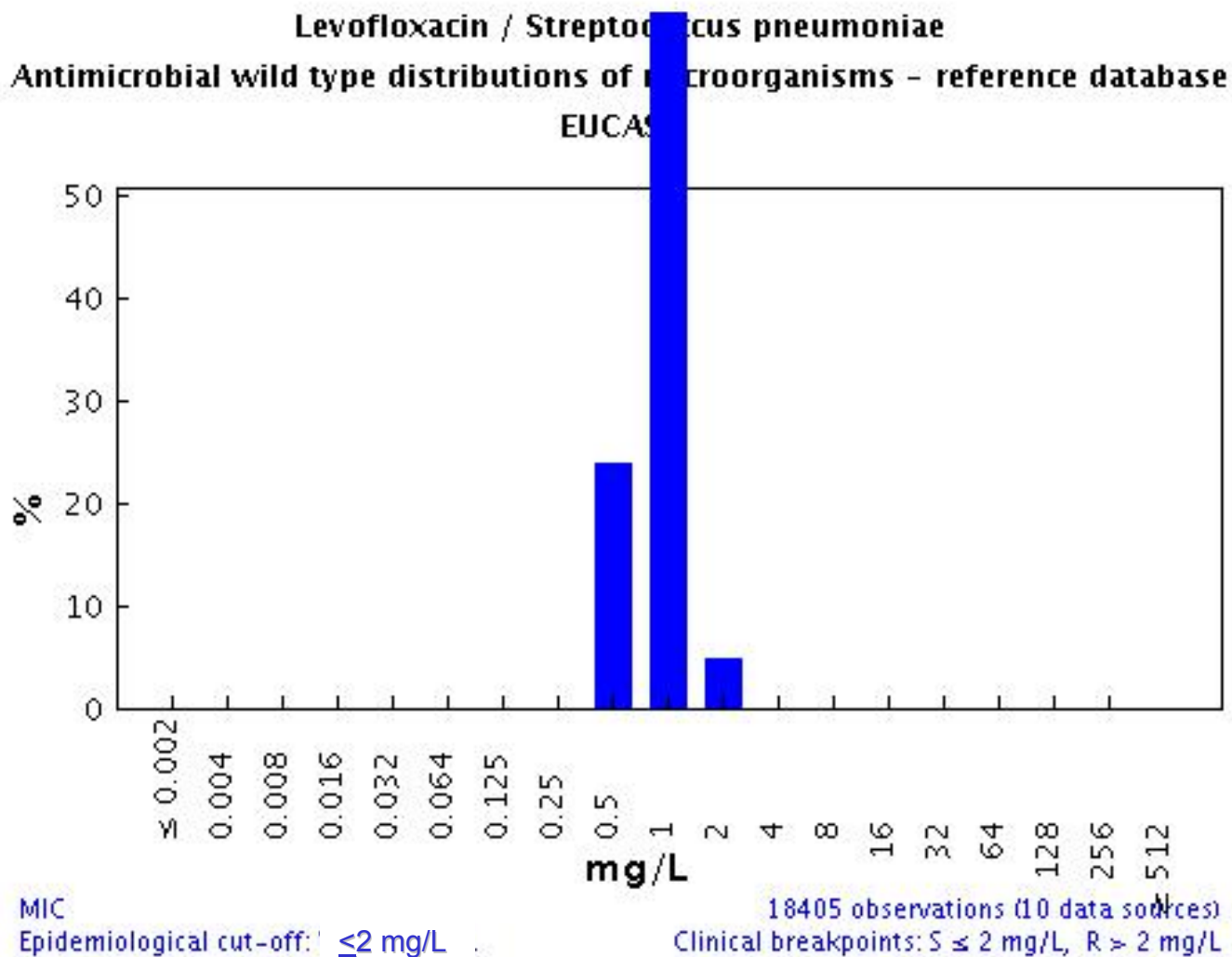
Streptococcus pneumoniae

Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin ²	0.12	2	5	19 ^A	19 ^A
Levofloxacin ³	2	2	5	19 ^A	19 ^A
Moxifloxacin	0.5	0.5	5	22 ^A	22 ^A
Nalidixic acid	NA	NA		NA	NA
Norfloxacin (screen)	NA	NA	10	12 ^A	12 ^A
Ofloxacin ⁴	0.12	4	5	50 ^A	15 ^A

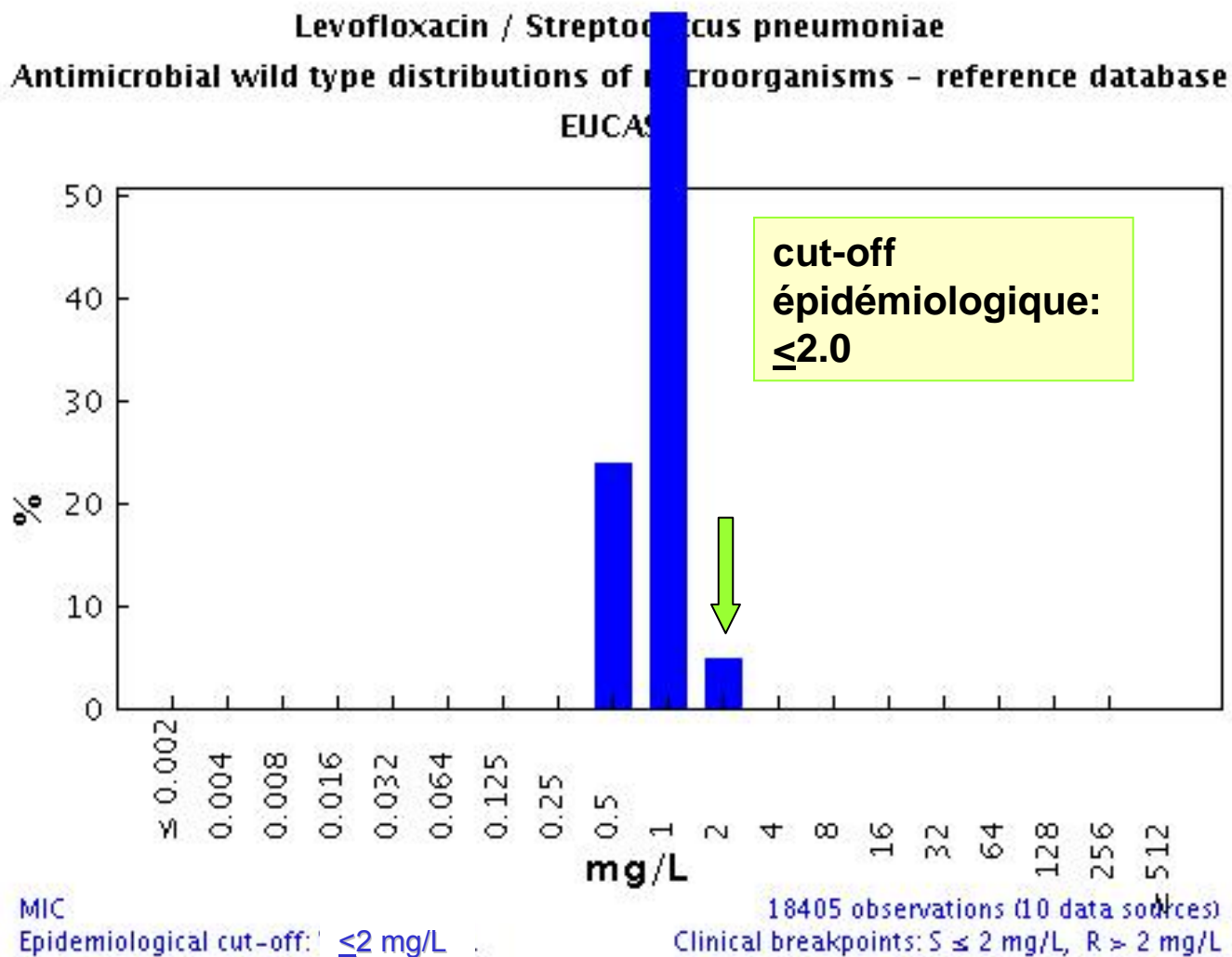
Mais pourquoi
2 pour la
lévofloxacine
?



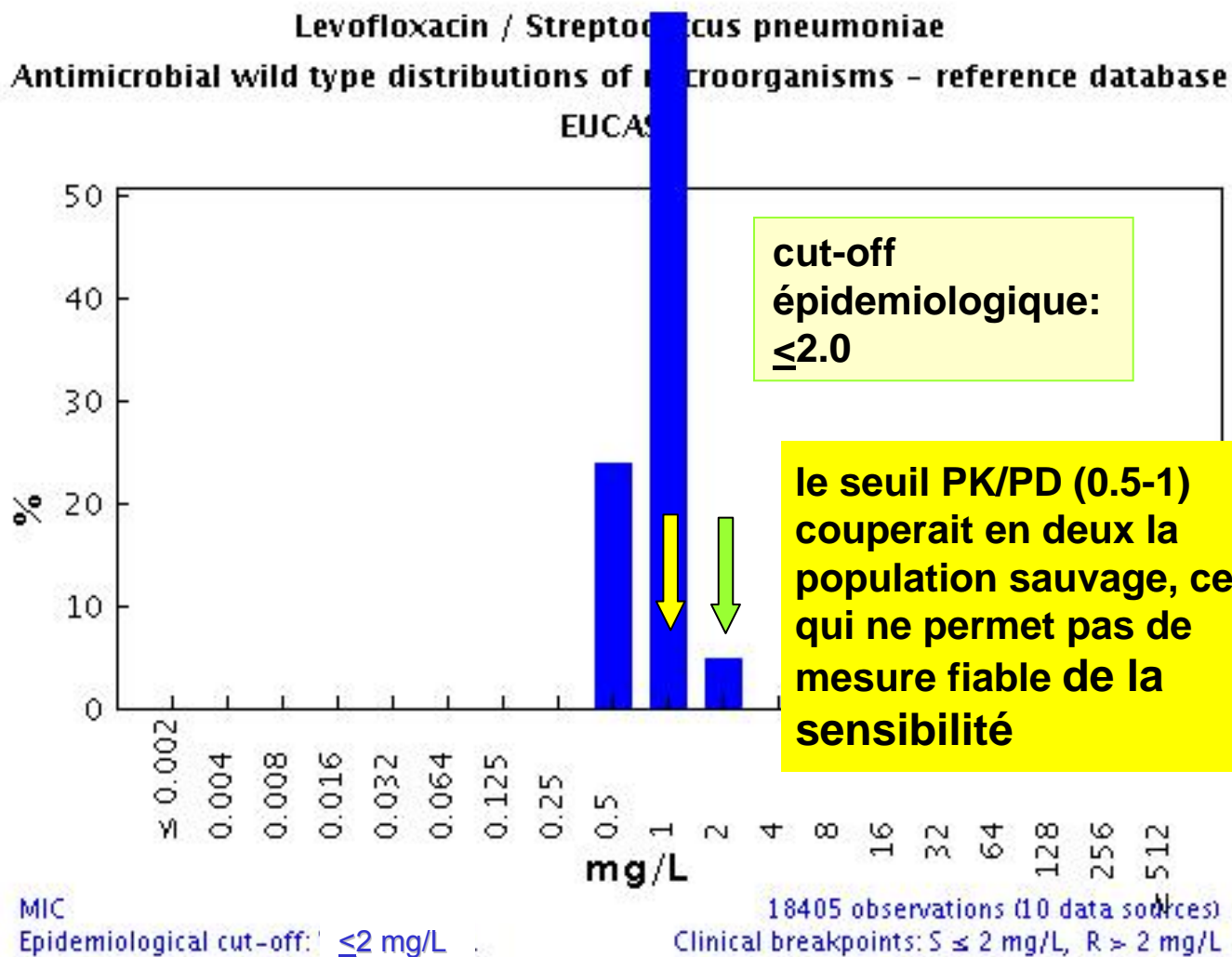
Le seuil PK/PD de la lévofloxacine a du être "dépassé" pour éviter de couper en deux la population sauvage...



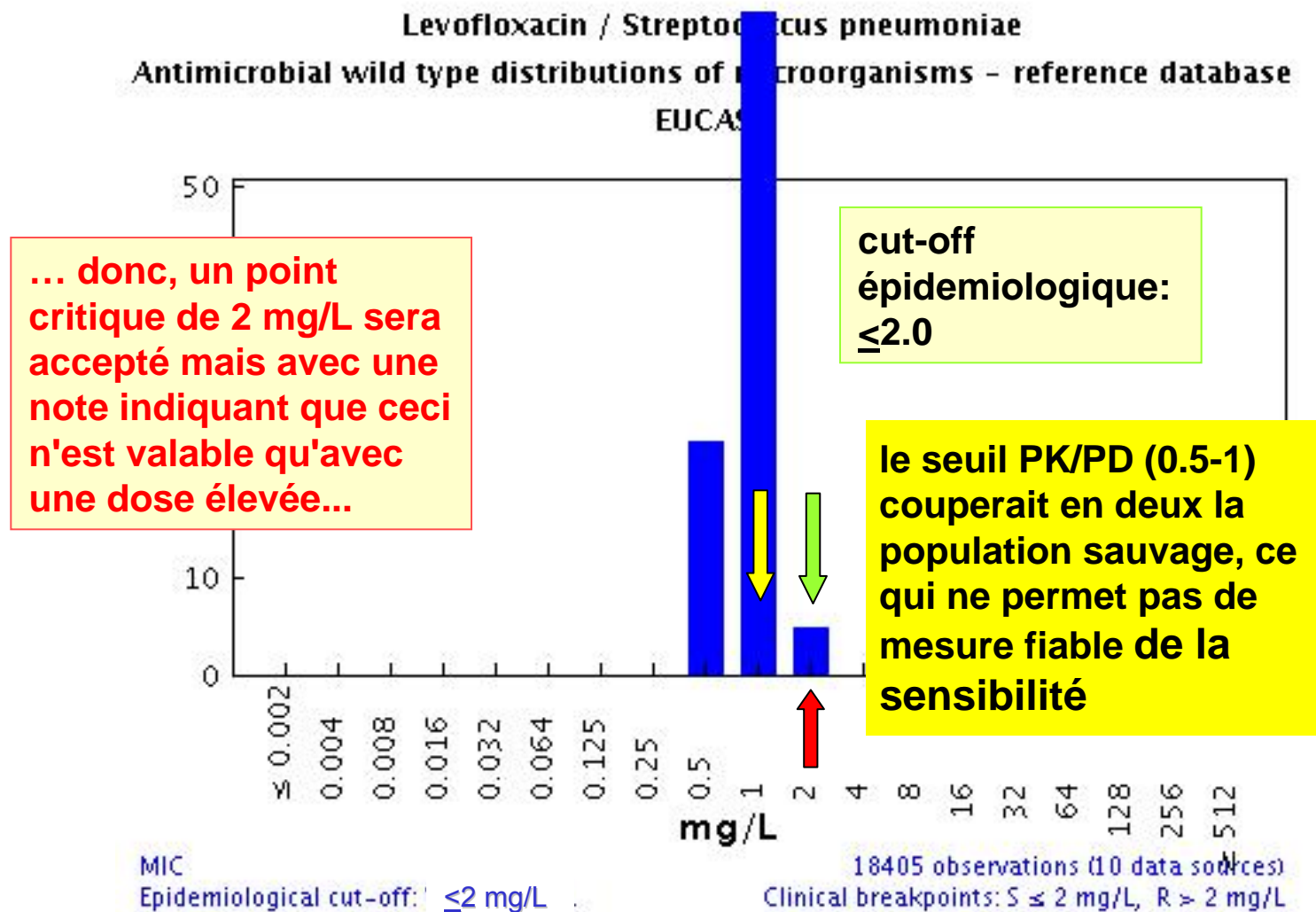
Le seuil PK/PD de la lévofloxacine a du être "dépassé" pour éviter de couper en deux la population sauvage...



Le seuil PK/PD de la lévofloxacine a du être "dépassé" pour éviter de couper en deux la population sauvage...



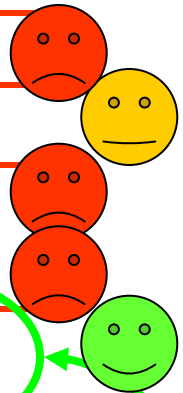
Le seuil PK/PD de la lévofloxacine a du être "dépassé" pour éviter de couper en deux la population sauvage...



MPC: comparaison moxifloxacine - lévofloxacine

PK/PD et MPC: rester au-dessus de la MPC pour éviter la sélection des mutants

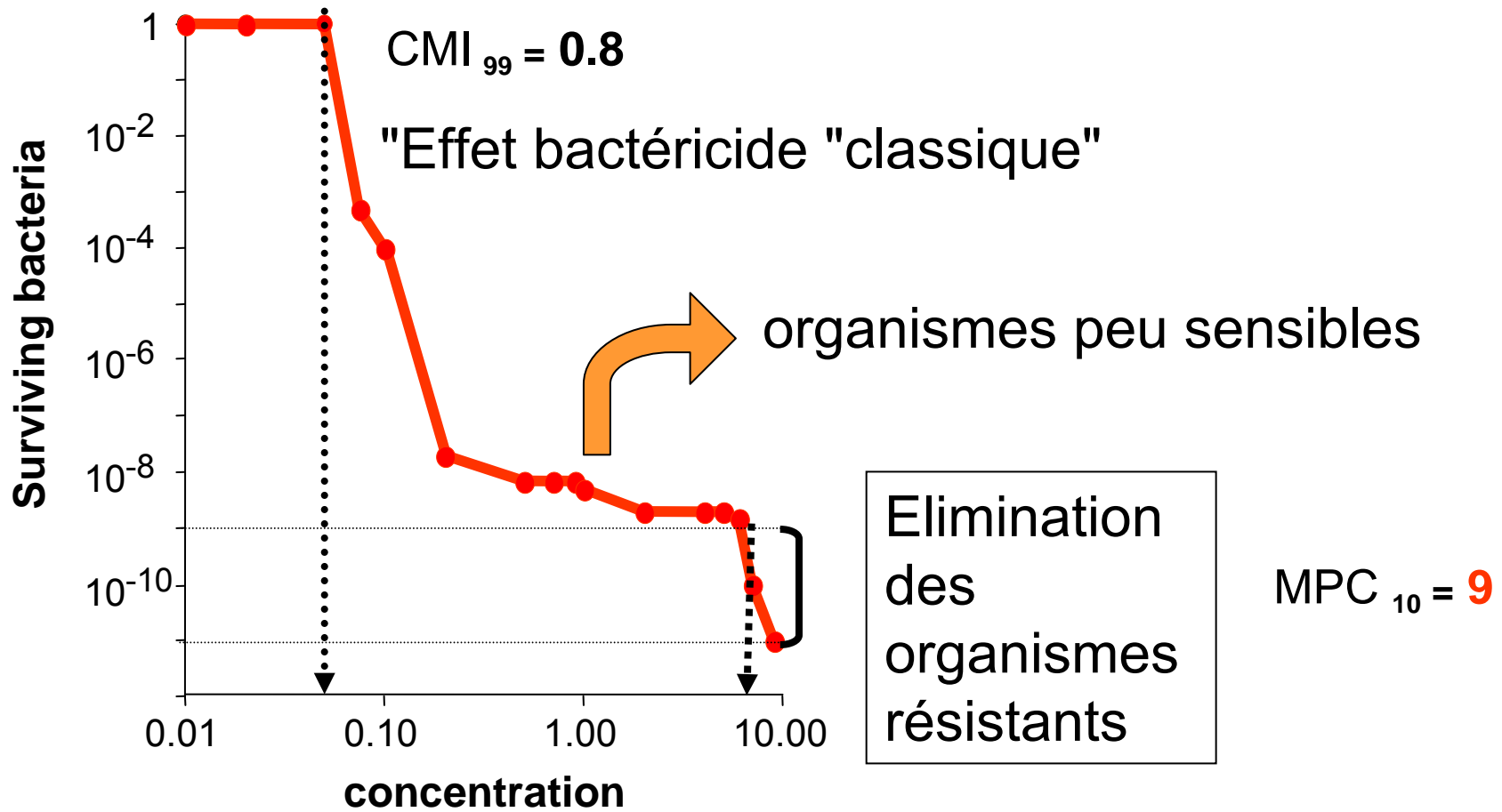
antibiotique	Dosage (unitaire)	C _{max} (mg/L)	MPC observée (mg/L)
norfloxacin	400	1.2 *	~ 2.0
ciprofloxacin	500	2.4 *	~ 2.0
ofloxacin	200	1.5-3 *, +	~ 5.0
lévofloxacin	500	5-6 *, +	~ 8.0
moxifloxacin	400	4.5 *	~ 2.0



- * données pharmacocinétiques d'enregistrement
- # données de la littérature;
- + première dose et équilibre

dû à la présence du C8-methoxy

C_{max} et "Prévention des mutations" (MPC) ...



Dong et al: AAC 1999; 43:1756-1758

Toxicité - Sécurité

Fluoroquinolones: effets généraux et retraits

- toxicités de classe
 - altération des tendons et cartilages (contre-indiqué chez l'enfant)
 - interactions avec les cations di- et tri-valents (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Al⁺⁺⁺, ...)
 - troubles du SNC (confusion, aggravation de l'épilepsie, troubles du sommeil [antagonistes des récepteurs GABA])
- toxicités propres ayant mené au retrait ou non-enregistrement de certaines molécules
 - phototoxicité (sparfloxacin → halogène en C8)
 - hépatotoxicité (trovafloxacin → cyclopropylamine)
 - torsades de pointes (grepafloxacin, sparfloxacin)
 - dysglycémie grave (gatifloxacin)
 - effets clastogéniques (gémifloxacin)

molécules retirées pour ces raisons

molécules refusées à l'enregistrement

Side effects of fluoroquinolones (SPC)

What about moxifloxacin ?

system	Frequent < 10 % and ≥ 1 %	Uncommon < 1 % and ≥ 0.1 %	Rare < 0.1 % & ≥ 0.01 %	Uncommon < 1 % & ≥ 0.1 %
Infection	surinfections			
Digestive tract	digestive discomfort, diarrhea		colitis (<i>C. difficile</i>)	
Hepatobiliary disorders	transaminase elevation			fulminant hepatitis
Psychiatric disorders	headache, dizziness	anxiety, agitation		
Immune system		allergy	anaphylaxis	
Cardiac disorders		QTc prolongation		torsade de pointe
Musculoskelettal disorders		arthralgy, myalgia	tendonitis	
Metabolism			dysglycemia, hyperuricemia	
Renal disorders			renal impairment	

Effets indésirables observés pour la moxifloxacine vs. les comparateurs (études cliniques)

Effets indésirables observés pour la moxifloxacine au cours des études cliniques* (toutes indications)

	Moxifloxacine	Comparateurs	Moxifloxacine	Comparateurs	Moxifloxacine	Comparateurs
	Oral, N (%)		Sequentiel, N (%)		Intraveineux, N (%)	
Total	9394 (100)	9359 (100)	2934 (100)	2970 (100)	529 (100)	533 (100)
EI	4057 (43.2)	3950 (42.2)	1952 (66.5)	1927 (64.9)	149 (28.2)	133 (25.0)
EIG	2257 (24.0)	2059 (22.0)	759 (25.9)	718 (24.2)	57 (10.8)	59 (11.1)
EIM	369 (3.9)	361 (3.9)	552 (18.8)	492 (16.6)	14 (2.6)	7 (1.3)
EIGM	56 (0.6)	50 (0.5)	89 (3.0)	61 (2.1)	0 (0)	1 (0.2)
EI fatal	33 (0.4)	44 (0.5)	121 (4.1)	119 (4.0)	0 (0)	1 (0.2)
EIM fatal	3 (<0.1)	4 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.2)	0 (0)	0 (0)

EI: effet indésirable (*adverse event*)

EIG: effet indésirable grave (*serious adverse event*)

EIM: effet indésirable attribué au médicament (*drug-related adverse event*)

EIGM: effet indésirable grave lié au médicament (*serious drug-related adverse event*)

*  Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

données jusque 2009

Effets indésirables (non-graves) observés pour la moxifloxacine pendant les études cliniques (forme orale): analyse indépendante (données jusque 2004)

effet	Moxifloxacine: n (%)			comparateurs: n (%)		
	< 65 a (n=4939)	65-74 a (n=842)	> 74 a (n=489)	< 65 a (n=4732)	65-74 a (n=479)	> 74 a (n=435)
Tout effet	2161 (43.8)	382 (45.4)	221 (45.2)	2056 (43.4)	351 (44.2)	194 (44.6)
lié au médicam.	1344 (27.2)	183 (21.7)	111 (22.7)	1154 (24.4)	169 (21.3)	93 (21.4)
Nausée	381 (7.7)	40 (4.8)	19 (3.9)	260 (5.5)	35 (4.4)	11 (2.5)
Diarrhée	274 (5.5)	39 (4.6)	29 (5.5)	236 (5.0)	28 (3.5)	21 (4.8)
Vomissements	89 (1.8)	5 (0.6)	6 (1.2)	80 (1.7)	8 (1.0)	3 (0.7)
Dyspepsie	72 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.2)	59 (1.2)	8 (1.0)	3 (0.7)
Tests hépat.	58 (1.2)	11 (1.3)	3 (0.6)	55 (1.2)	6 (0.8)	9 (1.2)
Flatulence	37 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.2)	25 (0.5)	4 (0.5)	6 (1.4)
GGT ↑	8 (0.2)	0	0	11 (0.2)	1 (0.1)	5 (1.1)
Maux de tête	91 (1.8)	12 (1.4)	4 (0.8)	101 (2.1)	12 (1.5)	4 (0.9)
Doul. abodom.	106 (2.1)	10 (1.2)	8 (1.6)	81 (1.7)	13 (1.6)	4 (0.9)
Asthénie	48 (1.0)	7 (0.8)	4 (0.8)	43 (0.9)	3 (0.4)	4 (0.9)
Vertiges	123 (2.5)	30 (3.6)	12 (2.5)	116 (2.5)	9 (1.1)	5 (1.1)
Insomnie	23 (0.5)	0	5 (1.0)	32 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.7)
Rash	44 (0.9)	3 (0.4)	6 (1.2)	33 (0.7)	7 (0.9)	1 (0.2)
Dysgeusie	45 (0.9)	7 (0.8)	5 (1.0)	67 (1.4)	18 (2.3)	9 (2.1)

Comparateurs: amoxicilline/ac.clavulanique, céfuroxime, céfixime, clarithromycine, azithromycine, trovafloxacine, lévofloxacine, sulfaméthoxazole

Andriole et al. (2005) Drug Safety 28:443-53

Effets indésirables graves observés dans les études cliniques (forme orale): analyse indépendante (données jusque 2004)

Evénement	moxifloxacine: n (%)			comparateurs: n (%)		
	< 65 y (n=4939)	65-74 y (n=842)	> 74 y (n=489)	< 65 y (n=4732)	65-74 y (n=479)	> 74 y (n=435)
Tout système	24 (0.5)	5 (0.6)	5 (1.0)	26 (0.5)	5 (0.6)	4 (0.9)
Physique	11 (0.2)	1 (0.1)	0	9 (0.2)	1 (0.1)	0
Cardiovasc.	3 (< 0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (< 0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
Digestif	4 (< 0.1)	0	1 (0.2)	5 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)
Endocrinien	1 (< 0.1)	0	0	0	0	0
Hématolog.	2 (< 0.1)	1 (0.1)	0	1 (< 0.1)	0	0
Métabolique	0	0	0	2 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Syst. nerveux	1 (< 0.1)	0	0	2 (< 0.1)	0	1 (0.2)
Respiratoire	4 (< 0.1)	2 (0.2)	3 (0.6)	5 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Peau	3 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Org. des sens	1 (< 0.1)	0	0	0	0	0
Urogénital	1 (< 0.1)	1 (0.1)	0	3 (< 0.1)	0	1 (0.2)

Comparateurs: amoxicilline/ac.clavulanique, céfuroxime, céfixime, clarithromycine, azithromycine, trovafloxacin, lévofloxacin, sulfaméthoxazole

Andriole et al. (2005) Drug Safety 28:443-53

Toxicité hépatique

Toxicité hépatique des antibiotiques

- Souvent idiosyncratique (parfois associée à d'autres réactions allergiques) ¹
- Acide clavulanique: rôle d'une déficience génétique en glutathion S-transférases ? ² (période de latence plus longue que les autres antibiotiques...)
- Macrolides: relation avec la formation de métabolites réactifs (nitrosoalcanes) se liant de façon covalente aux protéines (formation d'allergènes; hépatites immuno-allergiques) ³
- Tétracyclines: inhibition de la β -oxydation mitochondriale des acides gras ⁴
- Fluoroquinolones: toxicité anecdotique et non-prévisible,¹ sauf pour les molécules ayant des substituants susceptibles de former des intermédiaires réactifs
 - difluoroaniline (témafloxacine et trovafloxacine) ⁵
 - cyclopropylamine (trovafloxacine; une co-exposition au lipopolysaccharide bactérien pourrait aussi être essentielle) ⁶

1. Robles M, Andrade RJ. Rev Esp Quimioter. 2008 Dec;21(4):224-33
2. Lucena et al., Hepatology. 2008 Aug;48(2):588-96.
3. Pessayre et al. J Antimicrob Chemother 1985 Jul; 16 Suppl A: 181-94
4. Freneaux et al. Hepatology 1988 Sep; 8(5): 1056-62
5. Blum et al. Clin Infect Dis 1994 Jun; 18(6): 946-50; Chen et al. N Engl J Med 2000 Feb 3; 342(5): 359-60; Lucena et al. Clin Infect Dis 2000 Feb; 30(2): 400-1
6. Sun et al. Chem Res Toxicol 2008 Mar; 21(3): 711-9
7. Shaw et al. Toxicol Sci. 2009 Jan;107(1):270-80

Fréquence de la toxicité hépatique aiguë causée par les antibiotiques *

Antibiotique	population	Fréquence (IC)		Critère	réf.
		par 100,000 patients	par 100,000 prescriptions		
fluoroquinolones (sans moxifl.)	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.7 (0.5-1.1)		<i>consensus International</i>	[1]
moxifloxacin	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.08 (0.0-0.5)		<i>consensus International</i>	[1]
cotrimoxazole	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982- 1986)	1.0 (0.2-5.7)	4.9 (0.9-27.6)	<i>consensus International hospitalisation</i>	[2]
érythromycine	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982- 1986)	2.0 (0.7-5.9)	14.0 (4.8-41.2)	<i>consensus International hospitalisation</i>	[2]
amoxicilline- ac. clavulanique	General practice research database, United Kingdom (1991- 1992)	22.5 (14.7-34.4)	17.4 (11.4-26.5)	<i>consensus International</i>	[3]

* voir Van Bambeke & Tulkens, Drug Safety 2009;32(5):359-78 pour détails et Tableau complet

1. De Valle et al. Aliment Pharmacol Ther 2006 Oct 15; 24(8): 1187-95
2. Perez et al. Epidemiology 1993 Nov; 4(6): 496-501
3. Garcia-Rodriguez et al. Arch Intern Med 1996 Jun 24; 156(12): 1327-32

Données FDA sur l'hépatotoxicité pour 10,000,000 prescriptions (rapports spontanés) ^a

Classe	Insuff. hépatique aiguë *
Moxifloxacin	6.6
Lévofoxacin	2.1
Trovafoxacin	58
Télithromycine	23

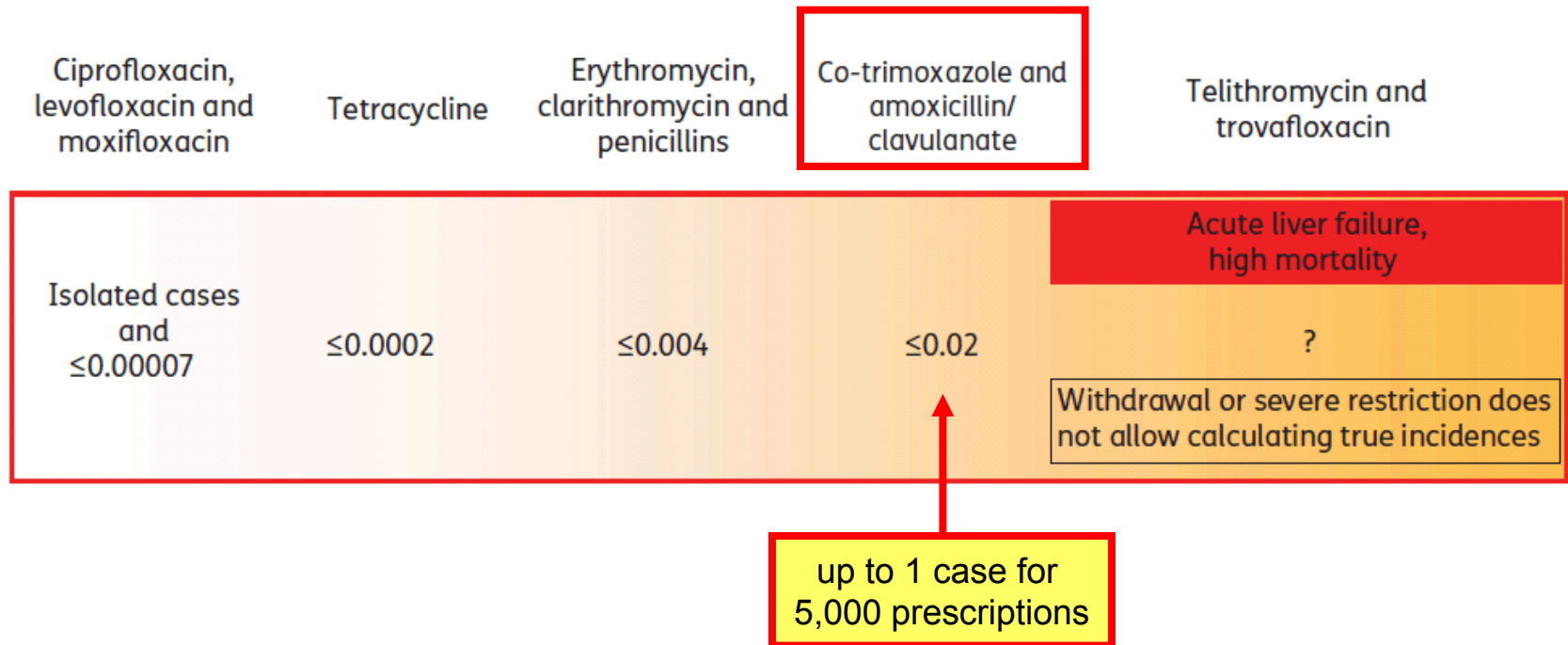
Il n'y a pas de preuve, sur bases des données actuellement disponibles, que les réactions hépatotoxiques soient plus fréquentes que celles induites par les comparateurs.

^a Empiric Bayes Geometric Mean (EBGM) study
www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/slides/2006-4266s1-01-07-FDA-Brinker.ppt
presented December 2006 to FDA Advisory Committee

* définie comme insuffisance hépatique aiguë associée à une encéphalopathie, une transplantation hépatique, un décès dans un tableau d'intoxication hépatique (hospitalisation avec transaminases élevées ou hyperbilirubinémie ou ictère cliniquement observé).

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity risk of antibiotics commonly used in the community setting: incidence as percentage of prescriptions



Hepatotoxicity of gemifloxacin: a recent case report in Turkey

A new cause of acute hepatitis : Gemifloxacin

Serta Kilincalp, Murat Deveci, Sahin Coban, Omer Basar, Osman Yuksel

Department of Gastroenterology, Diskapi Yildirim Beyazit Education and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. LXXV, October-December 2012

Table 1. — The time course of the liver function tests

Parameter	Admission	Week			
		1	2	3	4
AST (0-34 U/L)	132	111	67	43	22
ALT (0-49 U/L)	361	264	162	78	34
GGT (0-73 IU/mL)	1072	784	558	226	68
Total bilirubin (0-1.2 mg/dL)	8.2	5.4	2.1	1.4	0.7
Direct bilirubin (0,0-0,2 g/dL)	5,2	3.1	1.1	0.7	0,1

The temporal relation between the use of gemifloxacin, and the exclusion of other causes of hepatitis was compatible with the diagnosis of gemifloxacin-associated hepatotoxicity. The Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score for this association was “probable” (score 5) and the Roussel Uclaf Causality Assessment Method Scale score was “highly probable” (score 8)

Toxicité cardiaque

Effets indésirables cardiaques graves * des fluoroquinolones

Agent	Nombre (par 10 millions de patients ou comme indiqué)
Moxifloxacine	4^a (sur 13 millions)
Ciprofloxacine	8
Ofloxacine	18
Levofloxacine	18
Gatifloxacine	27 (sur 3 millions)
Sparfloxacine	> 100
Grépafloracine	> 150

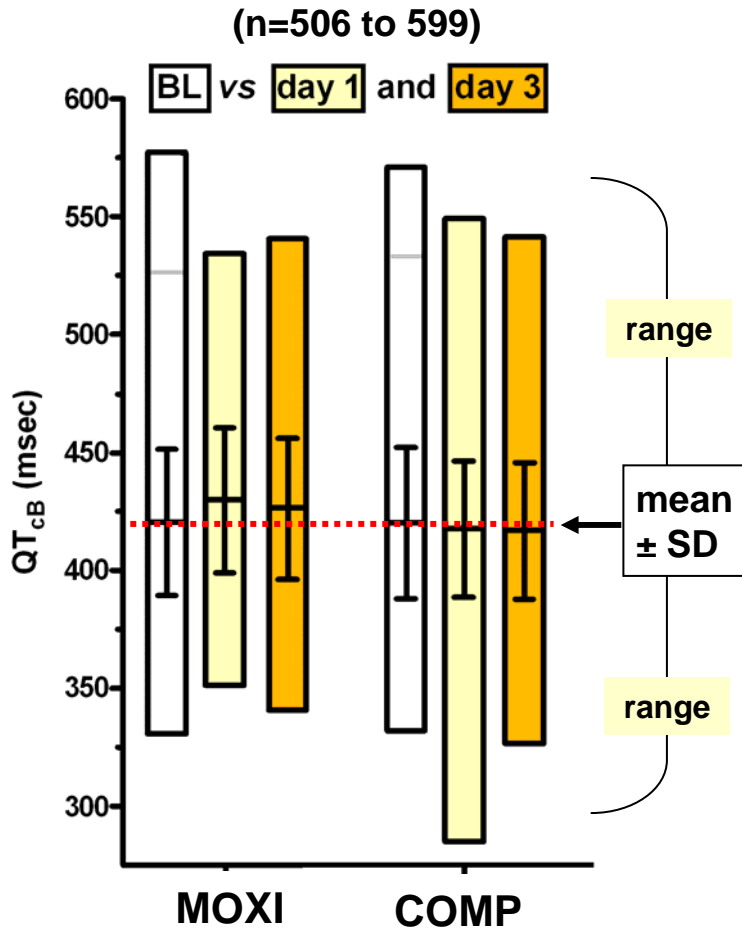
* **Torsades de Pointes, tachycardie ventriculaire ou bradycardie**

^a **le taux observé en 2009 est de 5.8 pour 10 millions**

- Ianini (2004) Drug Benefit Trends (suppl) 34-41
- PSUR Bridging Report July 18, 2008

Voir aussi: Owens & Ambrose (2005) CID 41S2: S144-57
Falagas et al (2007) Int. J. Antimicrob. Ag. 29:374-9
Veyssier et al. (2006) Med. Mal. Infect. 36:505-12

La forme intraveineuse de la moxifloxacine crée-t-elle un risque plus important ? (Etudes cliniques)*



Faits:

- la moxifloxacine IV cause un prolongement reproductible de l'intervalle QT_{cB} moyen de 10 ± 22 msec au jour 1
 6 ± 26 msec au jour 3
- Par comparaison, le prolongement de l'intervalle QT_{cB} de la forme orale est de 6 ± 26 msec (limites: 342-583 msec)
- La valeur maximale de l'intervalle QT observé pour la moxifloxacine est de 541 msec, ce qui reste en deçà de la valeur maximale observée pour les comparateurs (550 msec)

comparateurs: lévofloxacine, atrofloxacine, amoxicilline/ac.clavulanique (+/- clarithromycine), ceftriaxone (+/- azithromycine +/- métronidazole), ceftriaxone +/- érythromycin, ceftriaxone + lévofloxacine

Pourquoi une prolongation de 6-10 msec de l'intervalle QTc est-il sans effet clinique?

L'analyse de la littérature montre que cette discordance entre "données QTc" et toxicité clinique s'explique par

- la valeur relativement élevée de l' IC₂₀ de la moxifloxacine vis-à-vis de la conductance du canal hERG* (31-35 µM; ~12.6 mg/L concentration **libre** [soit ~ 25 mg/L concentration **totale** ou 3-4 X la concentration chez les patients]), avec un risque significatif de TdP n'apparaissant qu'à 100 µM (40 mg/L concentration **libre**)
(Chen et al., Br J Pharmacol. 2005;146:792-9.)**

Citation: *"the lack of TdP report by moxifloxacin in patients without other risk factors might be attributable to its well-behaved pharmacokinetic profile and other dose-limiting effects."*

Note: l'infusion doit se faire en > 30 min pour éviter des taux sériques anormalement élevés

- le fait que l'apparition de TdP est liée à au moins un paramètre additionnel (*beat-to-beat alternations in monophasic action potential duration (MAPD)*) sur lequel la moxifloxacine a peu d'effets
(Wisialowski et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318:352-9).
- l'absence d'interaction avec le cytochrome P450
(cause principale pour de nombreux autres médicaments (terfenadine, cisapride, ...)
(Roden DM. N Engl J Med 2004;350:1013-22.)

* **human Ether-a-go-go Related Gene (KCNH2)** codant pour la protéine Kv11.1 (canal potassique responsable du courant de repolarisation IKr du potentiel d'action cardiaque).

** indépendamment, Patmore et al. (Eur. J. Pharmacol. 2000; 406:449-452) ont montré un ordre de potentiel d'inhibition: sparfloxacine > grépafloracine = moxifloxacine > ciprofloxacine.

Le risque de Torsade de pointes est multifactoriel

médicament

Genetic risks
 → LQTS 1-7
 → Unidentified channelopathies

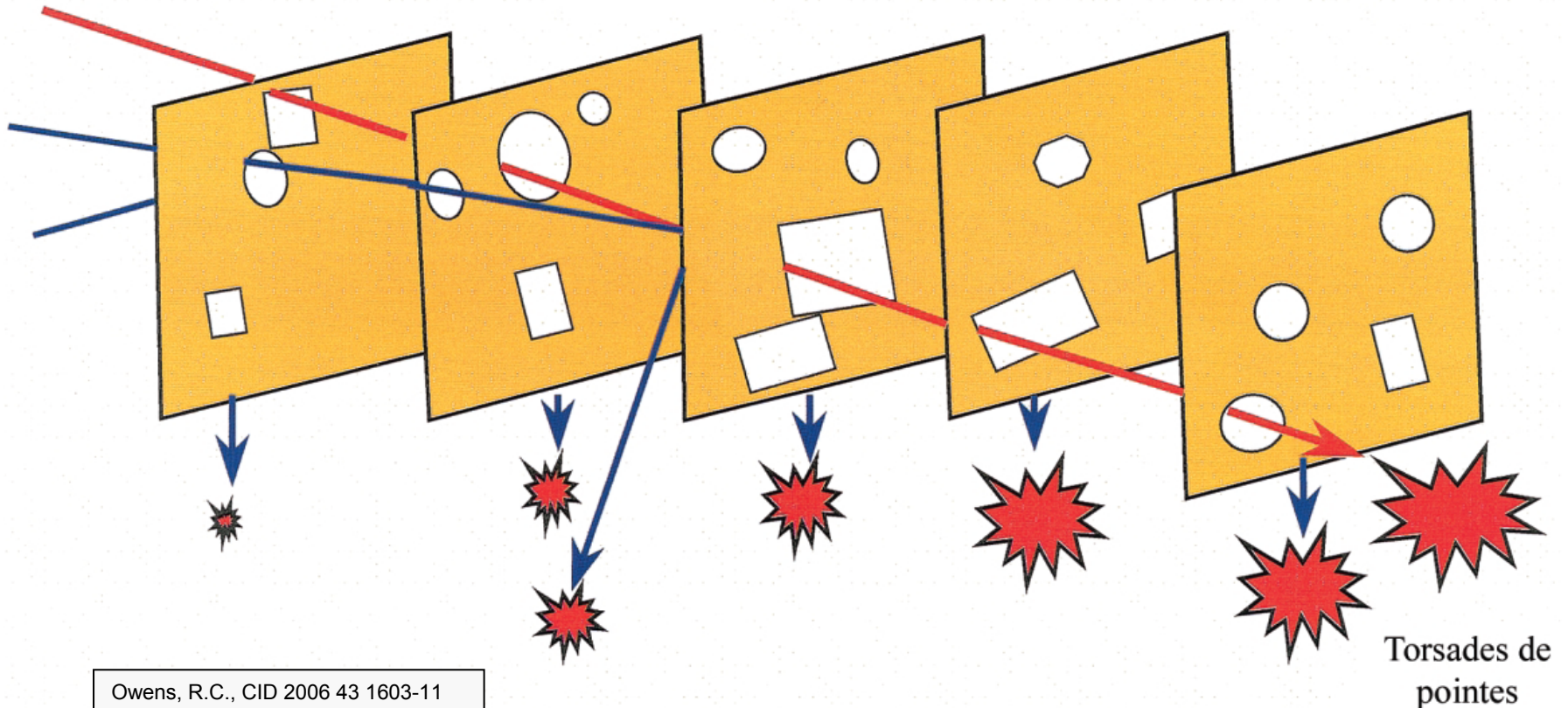
Underlying cardiac disease
 → Bradycardia
 → Congestive heart failure
 → Myocardial ischemia
 → Atrial fibrillation

Electrolyte derangements
 → Hypokalemia
 → Hypomagnesemia
 → Hypocalcemia

Drug with QT liability given and failure to dose adjust in the presence of organ impairment
 → Renal insufficiency
 → Severe hepatic disease

Drug with QT liability and metabolic liability
 → Genetic polymorphism
 → Concurrent CYP inhibitor administered

Administration of multiple drugs with QT liability



Owens, R.C., CID 2006 43 1603-11

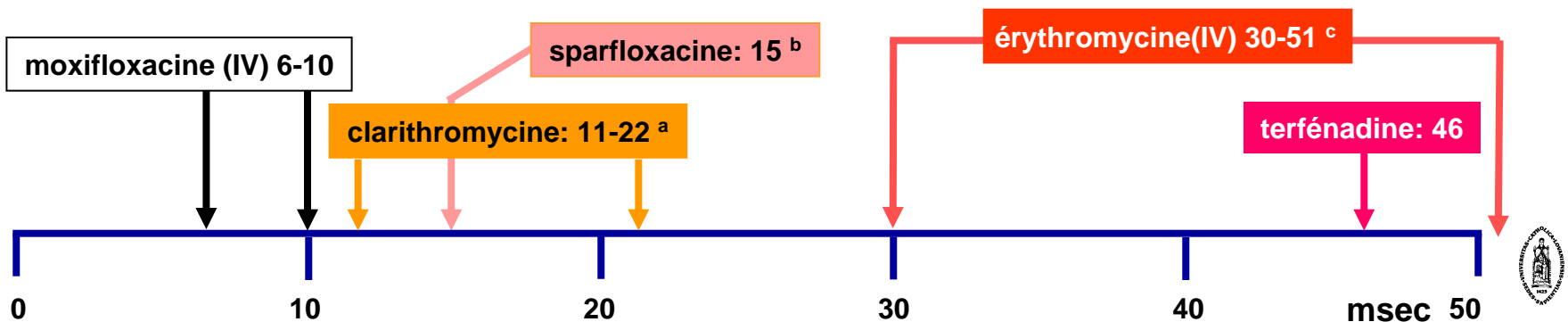
Moxifloxacin et effets cardiaques (résumé)

- La moxifloxacin produit un allongement reproductible de l'intervalle QTc interval (similaire pour les formes orales et IV)
- Mais il n'existe pas d'évidence clinique que ceci s'accompagne d'une toxicité cardiaque accrue vis-à-vis des comparateurs étudiés et tenant compte de la situation physiopathologique des patients traités, si les mesures de précaution indiquées dans le RCP sont suivies

facteurs de risque s'appliquant à toutes les fluoroquinolones et mentionnées dans les RCP correspondants:

patient âgé prenant d'autres médicaments affectant l'intervalle QTc ou des antiarythmique de classe 1A or III, ou avec allongement pré-existant de l'intervalle QT, ou avec hypokaliémie, ... [Van Bambeke & Tulkens, Drug Safety 2009;32(5):359-78 ; voir aussi Mileberg et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:647-54]

Note: la moxifloxacin est utilisée comme contrôle positif de l'allongement de l'intervalle QTc dans les études de phase I car elle montre un signal détectable mais reste sans risque pour le volontaire !



Ref.:^a Carr et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1176-80; Germanakis et al. Acta Paediatr. 2006;95:1694-6.

^b Jaillon et al. J Antimicrob Chemother. 1996; 37 Suppl A:161-7; Jaillon et al. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41:499-503.c

^c Tschida et al. Pharmacotherapy. 1996;16(4):663-74; Oberg et al. Pharmacotherapy. 1995;15:687-92

Torsades de pointe: comparison of risk amongst antibiotics

drug	No. of U.S. Cases Reported to the FDA	No. of Estimated Total U.S. Prescriptions (millions)	No. of Cases /10 Millions Prescriptions (95% CI)
moxifloxacin	0	1.4	0 (0-26)
ciprofloxacin	2	66	0.3 (0.0-1.1)
ofloxacin	2	9.5	2.1 (0.3-7.6)
levofloxacin	13	24	5.4 (2.9-9.3)
gatifloxacin	8	3	27 (12-53)
erythromycin	11 –17	151	0.7 -1.1
clarithromycin	16 –31	90	1.8 -3.4
azithromycin	7 –10	124	0.6–1
cefuroxime	1 -1	42	0.2 –1

used as negative control in RCT

FDA warning March 12,2013

Effets musculo-tendineux

Tendinites

- Effet indésirable bien connu (et mentionné dans toutes les notices US)
- Mécanisme incertain ...
 - toxicité directe pour les fibres de collagène et formation de formes activées de l'oxygène ...
 - expression accrue de métalloprotéinases de la matrice ...
 - complexation des ions Mg^{2+} ions (effet de classe ?)...
- Incidence: 0.14 à 0.4 % [1]
- Facteurs de risque: age, corticoïdes, insuffisance rénale, diabète, goutte, hyperparathyroïdie, insuffisance vasculaire périphérique, activités sportives, maladies rhumatismales [2]
- Davantage mentionnée dans les rapportages spontanés pour la lévofloxacine que pour la ciprofloxacine ou la norfloxacine [3]
- Quelque cas rapporté pour la moxifloxacine, mais pas de mention de rupture de tendon dans l'étude MOSAIC (patients BPCO; 63.8 ± 9.7 ans; usage concomitant de corticostéroïdes [57 %]) [4]

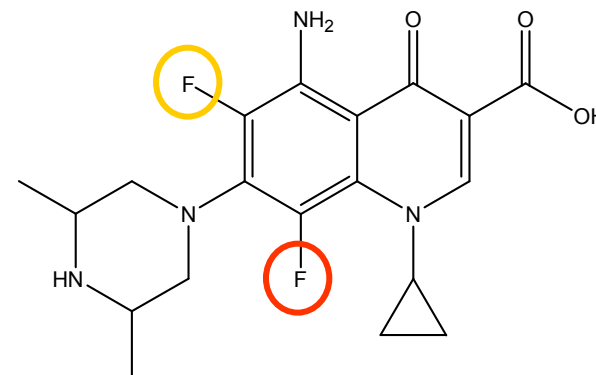
1. Mehlhorn & Brown. Ann Pharmacother 2007 Nov; 41(11): 1859-66
2. van der Linden et al. Arch Intern Med 2003 Aug 11; 163(15): 1801-7; Khaliq & Zhanel. Clin Infect Dis 2003 Jun 1; 36(11): 1404-10
3. Leone et al. Drug Saf 2003; 26(2): 109-20; Khaliq & Zhanel. Clin Infect Dis 2003 Jun 1; 36(11): 1404-10
4. Wilson et al. Chest 2004 Mar; 125(3): 953-64

Phototoxicité

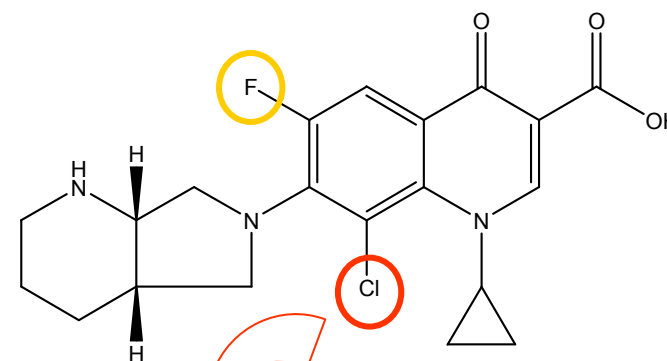
Phototoxicité

Associée à certaines fluoroquinolones uniquement

- favorisée par un **substituant F** en position 6
- fortement accentuée pour les molécules possédant un **substituant halogéné (Cl or F)** en position 8 (sparfloxacin, BAY y 3118, e.g.)
- loméfloxacin > fléroxacin > énoxacin > péfloxacin > ciprofloxacin > grépafloracin > gémifloxacin > lévofloxacin > norfloxacin > ofloxacin > moxifloxacin [1]
- incidences:
 - ciprofloxacin: < 1 %) [2]
 - moxifloxacin ou gémifloxacin: < 0.1 % en l'absence d'une exposition excessive à la lumière [3].



sparfloxacin



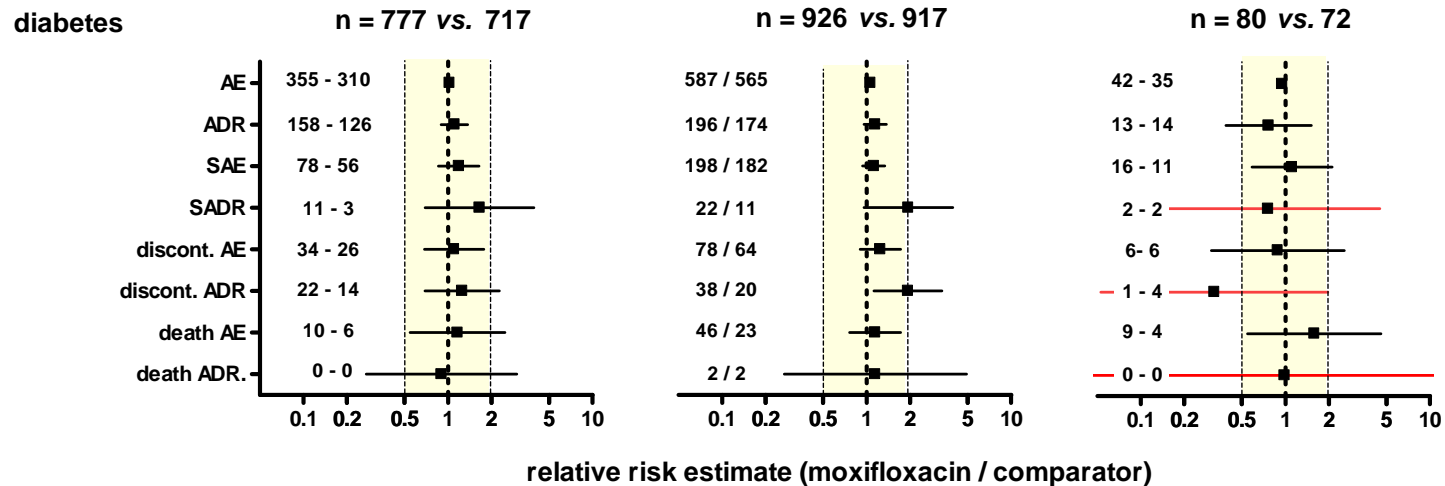
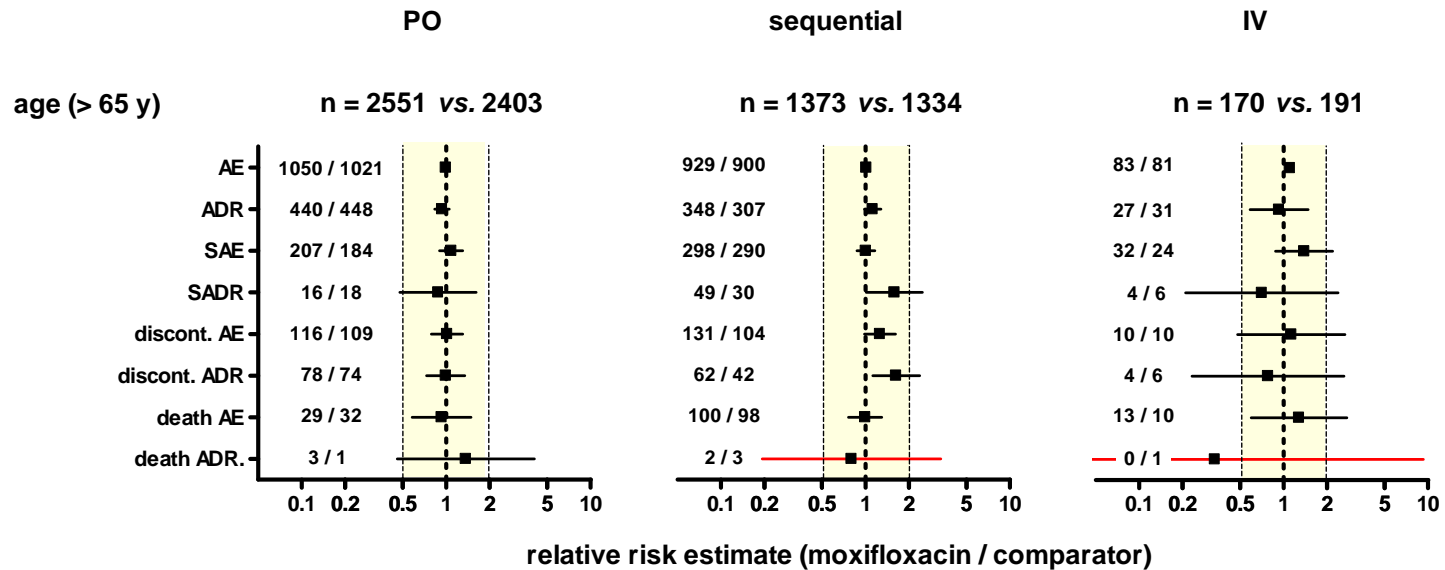
Bay y 3118

Pour la moxifloxacin, le Cl en position 8 est remplacé par un méthoxy non réactif

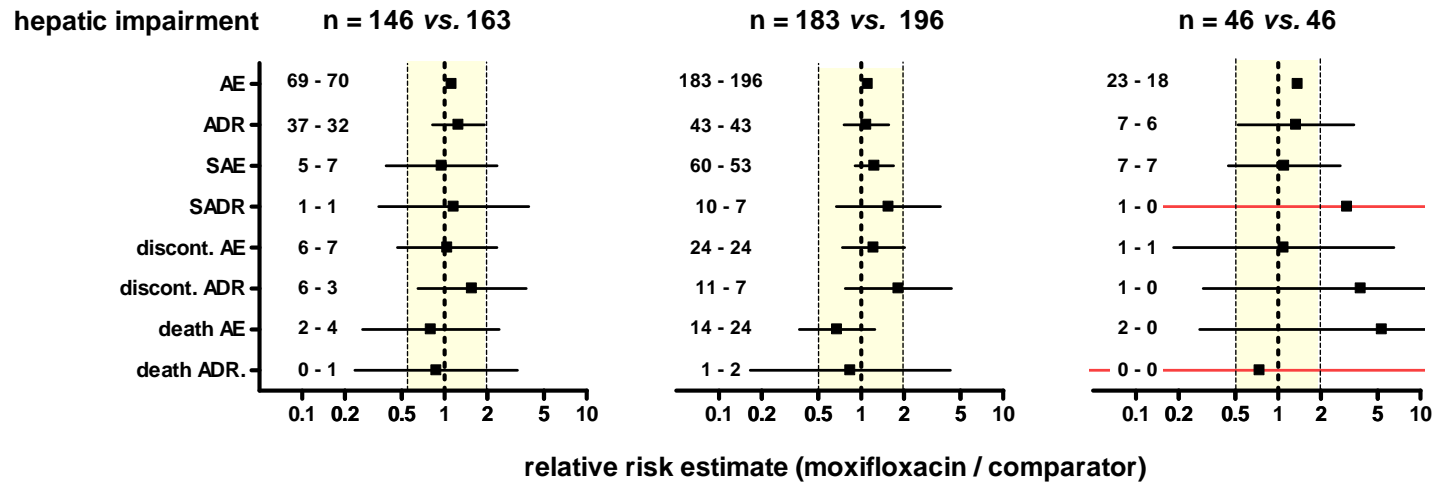
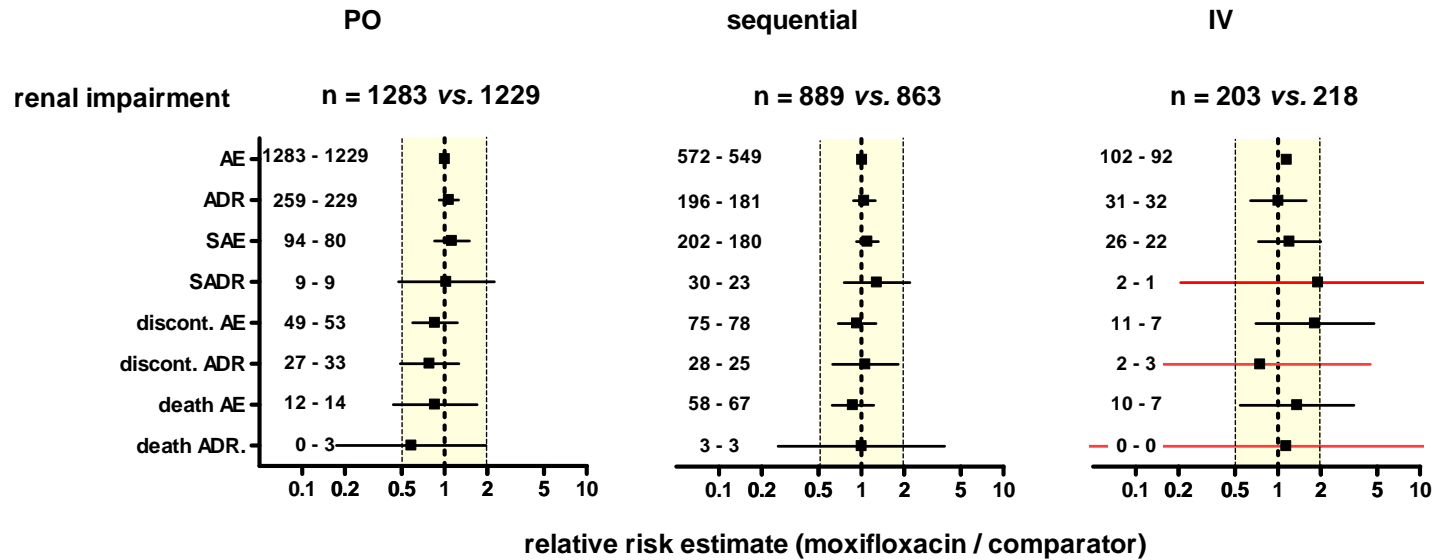
1. Owens & Ambrose PG. Clin Infect Dis 2005 Jul 15; 41 Suppl 2: S144-S157
2. US Cipro® Package insert (<http://www.univgraph.com/bayer/inserts/ciprotab.pdf>)
3. US Avelox® Package insert (<http://www.univgraph.com/bayer/inserts/avelox.pdf>)
US Factive® Package insert (http://www.factive.com/pdf/prescribing_info.pdf)

Moxifloxacin et patients à risque (études cliniques comparatives)

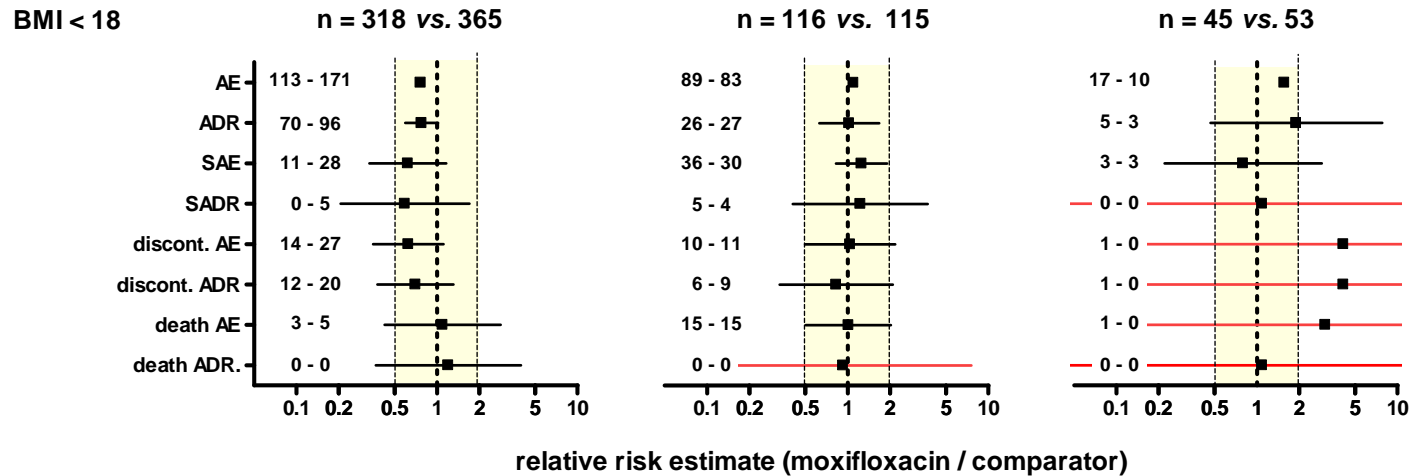
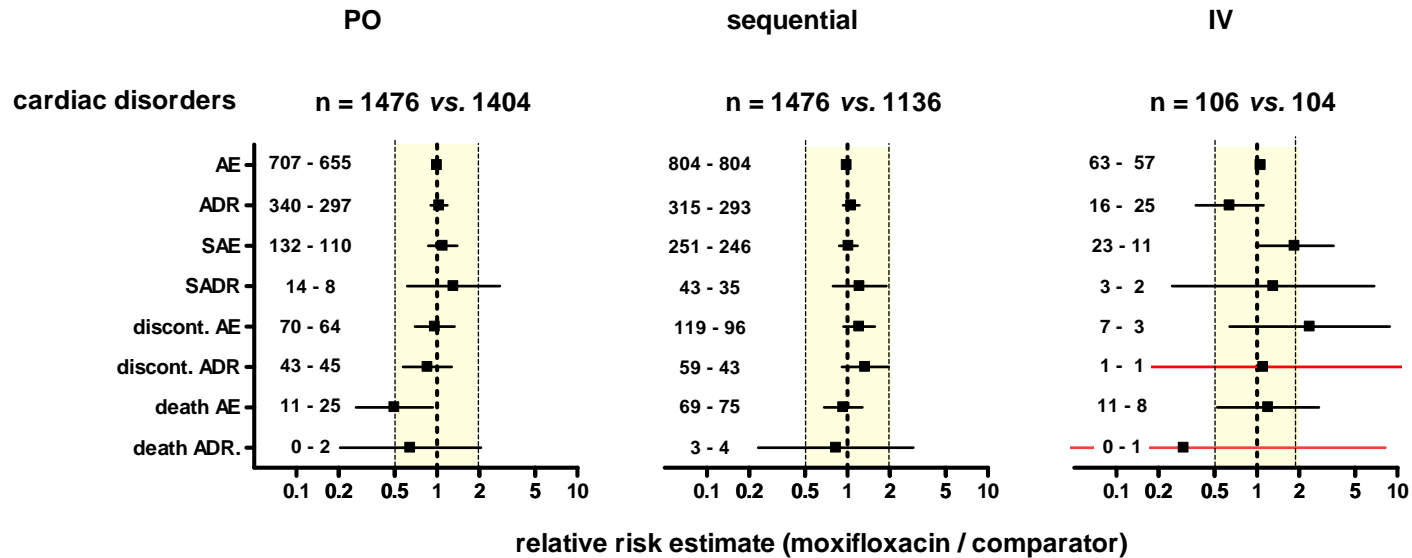
Moxifloxacin vs comparators for patients at risk



Moxifloxacin vs comparators for patients at risk



Moxifloxacin vs comparators for patients at risk

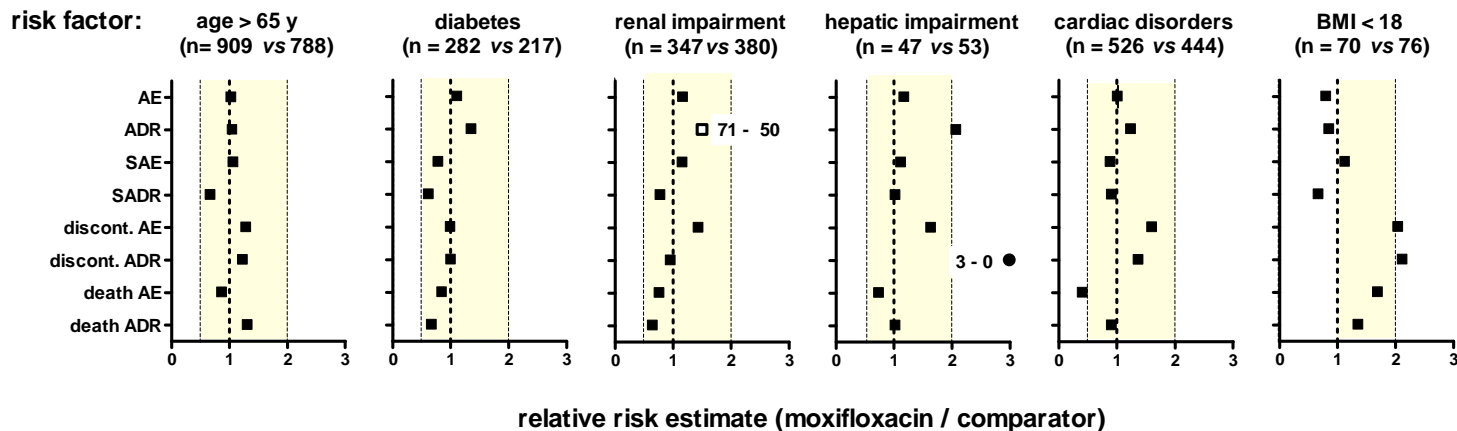


And what if we compare drugs ?

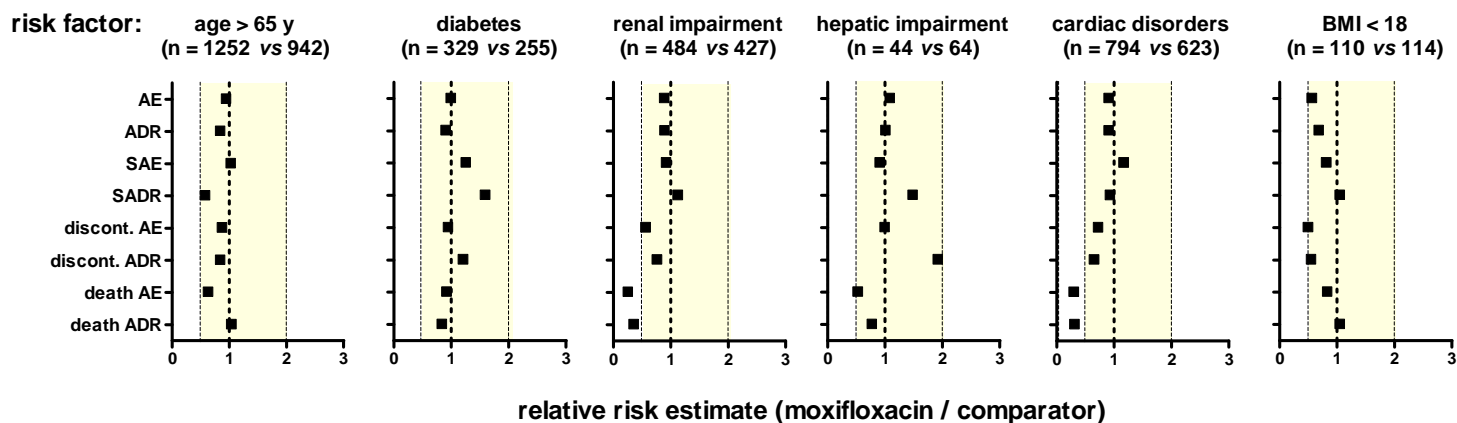


A. oral therapy

1. moxifloxacin vs β -lactams



2. moxifloxacin vs macrolides

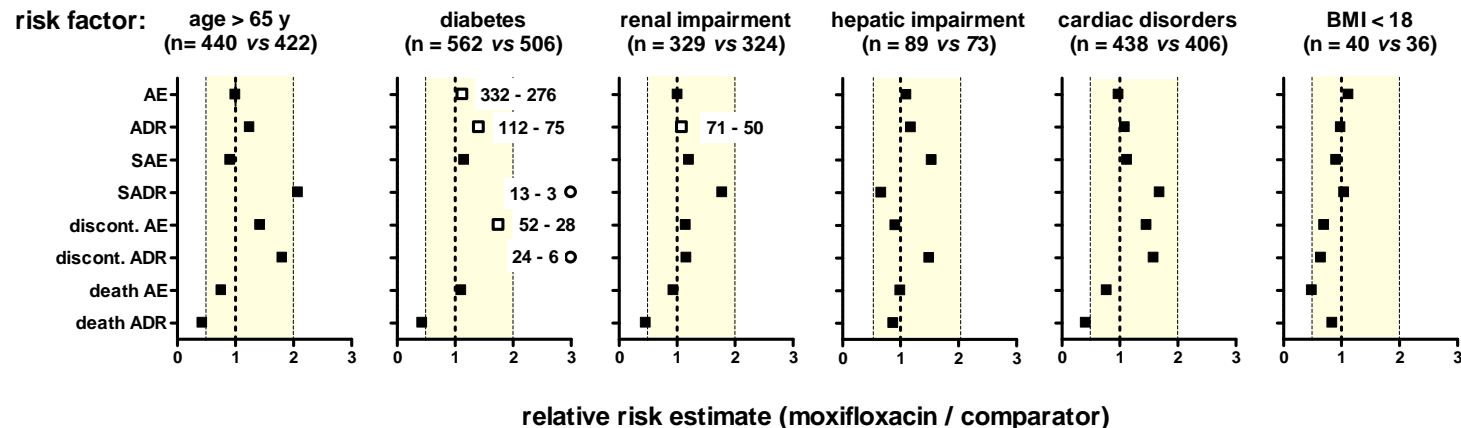


And what if we compare drugs ?

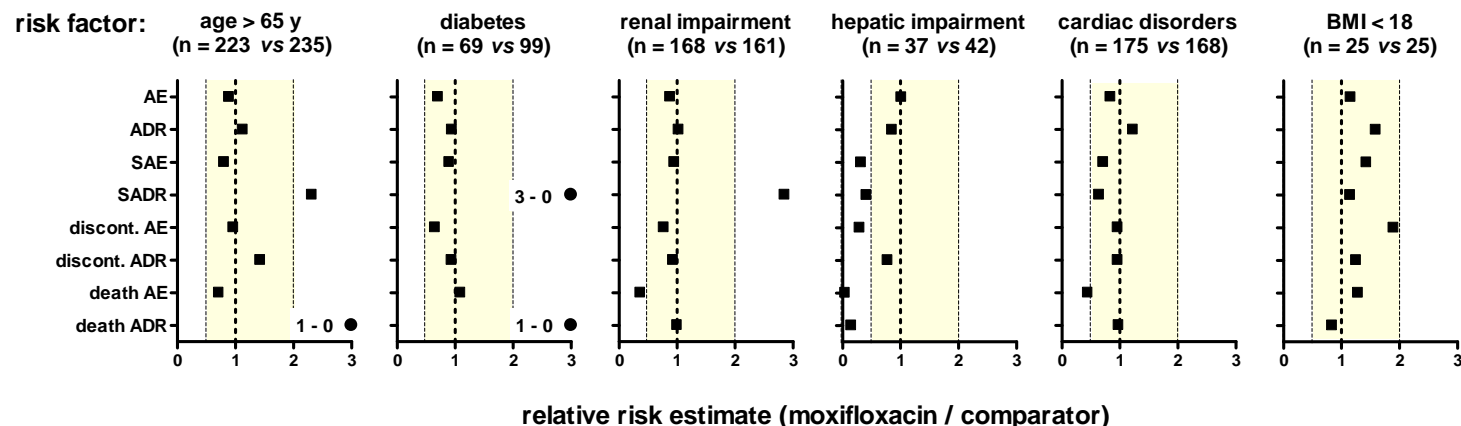


B. sequential therapy

1. moxifloxacin vs β -lactam alone



2. moxifloxacin vs β -lactam alone or combined with a macrolide

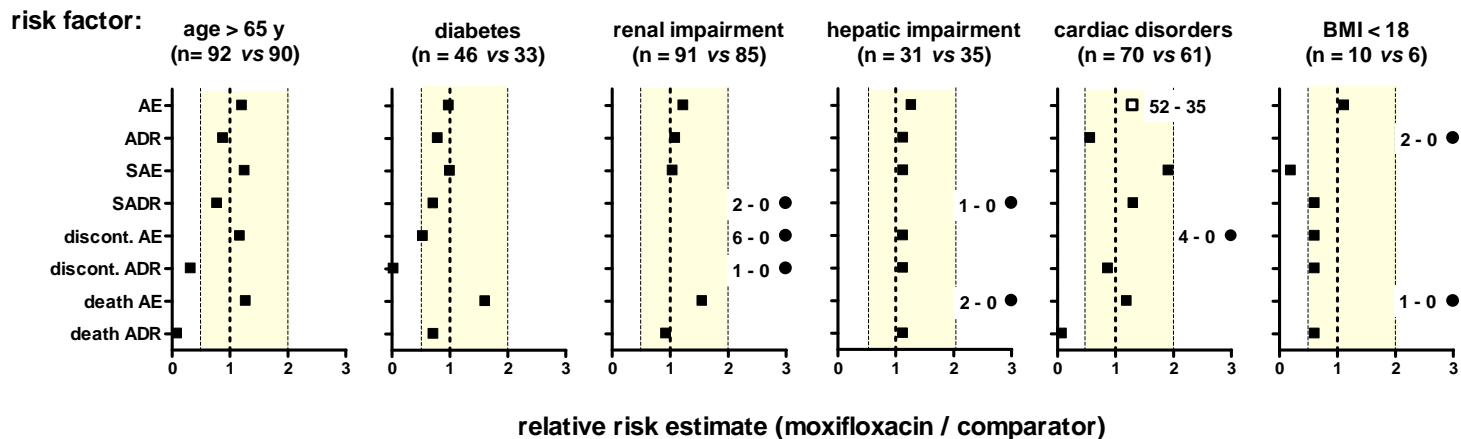


And what if we compare drugs ?

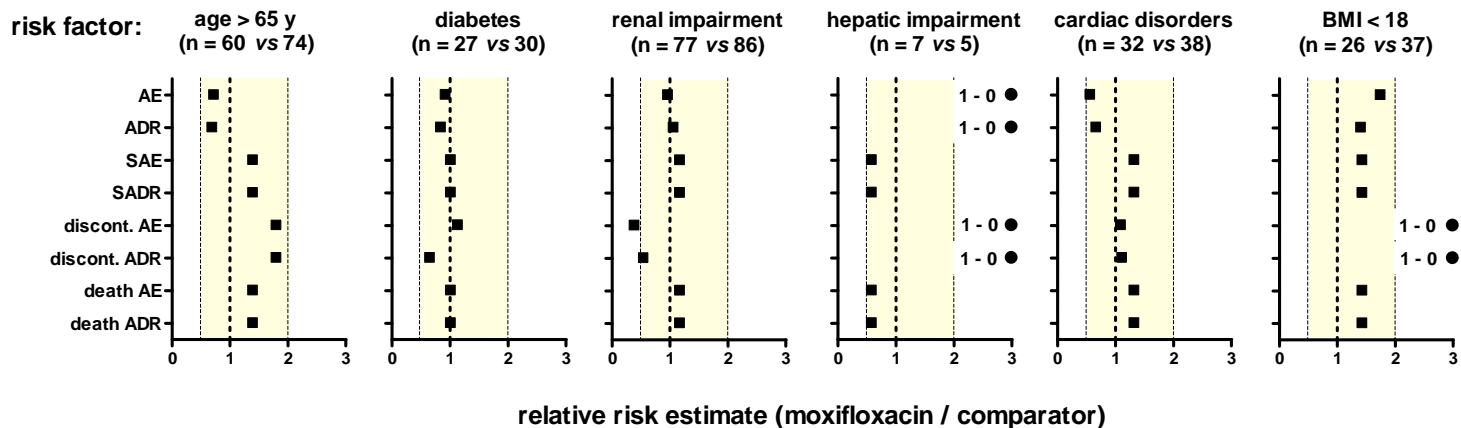


C. intravenous therapy

1. moxifloxacin vs β -lactam



2. moxifloxacin vs another fluoroquinolone



Non-enregistrement de la gémifloxacine en Europe



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 19 March 2009

WITHDRAWAL ASSESSMENT REPORT FOR FACTIVE

International Nonproprietary Name:
Gemifloxacin

Procedure No. EMEA/H/C/995

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

European Medicines Agency: Withdrawal assessment report for FACTIVE – 19 mars 2009 – <http://www.emea.europa.eu/>

Gemifloxacin

- La gémifloxacine n'a pas été enregistrée dans les pays de l'Union Européenne pour des raisons (i) de qualité (impuretés génotoxiques) et d'effets clastogéniques (précliniques)

Quality

The formation of genotoxic impurities is seen as a major risk to the quality of the product. The use of lower chain alcohols with alkyl mesilate during the synthesis of gemifloxacin mesilate, drug substance, can lead to the formation of the potentially genotoxic alkyl mesilates. The presented data are not sufficient to conclude that alkyl mesilates (MMS, EMS, IPMS) cannot occur in the drug substance.

Nonclinical

Gemifloxacin is a more potent clastogen than other fluoroquinolones and provides only a low margin of safety for therapeutic treatment based on exposure levels clastogenic in vivo in rat. As long as there is no proof that gemifloxacin is not more potent a clastogen in vivo than other fluoroquinolones already approved gemifloxacin should only be regarded as last line treatment for the proposed therapeutic indications, given the precondition that the clinical and quality Major Objections will be solved.

Gemifloxacin: impurities

Photochem Photobiol Sci. 2013 Apr 24;12(5):805-12. doi: 10.1039/c3pp25369d.

Biological safety studies of gemifloxacin mesylate and related substances.

Paim CS, Noqueira DR, Mitjans M, Ramos Lopez D, de Lapuente Perez J, Steppe M, Schapoval EE, Vinardell MP.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Avenida Ipiranga 2752/402, 90610-000, Porto Alegre-RS, Brazil. csoldatelli30@hotmail.com.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the cytotoxic, phototoxic, genotoxic and photogenotoxic potential of gemifloxacin mesylate (GFM), its main synthetic impurity (SI) and one isolated and structurally elucidated degradation product (DP). **Methods:** The neutral red uptake (NRU) and reduction of 2,5-diphenyl-3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)tetrazolium bromide (MTT) assays were performed as in vitro endpoints to evaluate cytotoxicity and phototoxicity in a 3T3 cell line, and predict toxicity and/or phototoxicity after systemic administration of the drug. The in vitro alkaline single-cell electrophoresis (comet) assay was used to evaluate the genotoxic and photogenotoxic potential of the substances using the same cell line. **Results:** The results showed that the SI and the DP are more cytotoxic and phototoxic than the drug GFM using the 3T3 cell line. In the comet assay, the drug GFM was found to be more genotoxic and photogenotoxic than its related substances. **Conclusions:** Our findings highlight the relevance of the biological safety studies to increase the knowledge regarding the toxic potential of the related substances, which can be associated with the drug side effects and toxicity.

Gemifloxacin

- La gémifloxacine n'a pas été enregistrée dans les pays de l'Union Européenne pour des raisons de ... (ii) rash trop fréquents lors des traitements d'une longueur suffisante et nécessaire pour le traitement de la pneumonie communautaire.

Clinical

1. Regarding community acquired pneumonia (CAP) it is considered that 7 days of gemifloxacin is needed even to treat mild to moderate CAP. The risk-benefit relationship remains questionable due to the frequency of drug-related rash and severe adverse events including rashes that are observed with 7 days treatment (Please see C37 and C40). In addition, even 7 day treatment of pneumonia caused by legionella is not considered to be adequate. This must be adequately reflected in the SPC (see Annex).

2. Regarding acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB)

The indication AECB is not supported due to the lack of superiority studies and deficiencies of the conducted studies (please see assessment of questions C26 to C30 in the Clinical Assessment Report).