



Témocilline: Présentation et utilisation au CHU de Nice « Temo-Nice »

Elisa DEMONCHY

9/05/2016

Juan-Les-pins



Qu'est ce que la Témocilline?

- Dérivé de la Ticarcilline (6- α -methoxy-ticarcilline)
- Antibiotique à **spectre étroit**:
 - Entérobactéries
 - **Inactif sur *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas***, les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies
- **Stable vis-à-vis de la plupart des β -lactamases**

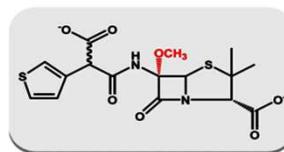


Tableau 1 Classification simplifiée des β -lactamases.

Classe	Enzyme	Substrats préférentiels	Exemples
A	Pénicillinase β -lactamase à spectre étendu (BLSE)	Pén \pm Céph Pén, Céph, Mono	TEM-1, TEM-2, SHV-1 Dérivés de TEM/SHV CTX-M, PER, VEB
	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs Carbapénémase	Pén Pén, Céph, Mono, Carb	TET KPC
B	Métallo- β -lactamase	Tous (sauf Mono)	IMP, VIM, NDM-1
C	Céphalosporinase	Céph	AmpC, RMY
D	Oxacillinase	Pén (oxacilline) \pm Céph ou Carb	OXA Zn

Actif sur les BLSE

A l'exception des OXA-48

Selon Ambler [5].
Pén, pénicillines ; Céph, céphalosporines ; Mono, monobactames ; Carb, carbapénèmes ; Ent, entérobactéries ; Ab, *Acinetobacter baumannii*.



AMM en France depuis le 23/12/2014



RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEGABAN 1 g, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 1,11 g de témocilline **disodique**, correspondant à 1 g de témocilline.
 Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

RCP NEGABAN

AMM par « reconnaissance mutuelle »

« copier-coller » de l' AMM belge telle quelle

4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

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

Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min

RCP NEGABAN

Témocilline: Concentrations critiques

Référence	Pays	CMI (mg/L)	
		S	R
Fuchs 1985	Belgique	≤ 16	≥ 32
BSAC 2007 systémique	UK	≤ 8	> 8
BSAC 2007 urinaire	UK	≤ 32	> 32
CRG 2000	Pays-Bas	≤ 8	> 32
CA-SFM 2014	France	≤ 8	> 8



16^e JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

Fuchs et al. *Eur J Clin Microbiol.* 1985

Pourquoi utiliser la Témocilline? Comment utiliser la Témocilline?



1) Activité vis à vis des E-BLSE (2008)

401 entérobactéries productrices de BLSE (18 hôpitaux Belges)

	All isolates (n=401)	<i>E. coli</i> (n=225)	<i>E. aerogenes</i> (n=85)	<i>K. pneumoniae</i> (n=37)	<i>E. cloacae</i> (n=34)
PIP/TAZ	77.3 %	86.7 %	61.1 %	75.7 %	70.6 %
Cefotaxime	14.8 %	9.1 %	21.8 %	9.4 %	0 %
Ceftazidime	3.3 %	5.3 %	0 %	9.4 %	0 %
Cefepime	70.9 %	42.2 %	95.3 %	64.9 %	91.2 %
Temocillin	94.3 %	96.9 %	87.1 %	100 %	91.2 %
Imipenem	98.3 %	100 %	96.6 %	100 %	100 %
Meropenem	99.1 %	100 %	97.6 %	100 %	100 %
Ertapenem	93.5 %	98.7 %	78.9 %	100 %	70.5 %
Ciprofloxacine	22.7 %	20.1 %	1.2 %	24.4 %	32.4 %
Tigecycline	56.9 %	85.8 %	10.6 %	29.4 %	33.3 %
Amikacin	62.8 %	84.0 %	18.8 %	59.5 %	41.1 %
Gentamicin	76.3 %	76.0 %	97.6 %	62.1 %	47.1 %

Adapté de Rodriguez-Villalobos H J Antimicrob Chemother 2011;66:37-47

2) Données cliniques anciennes

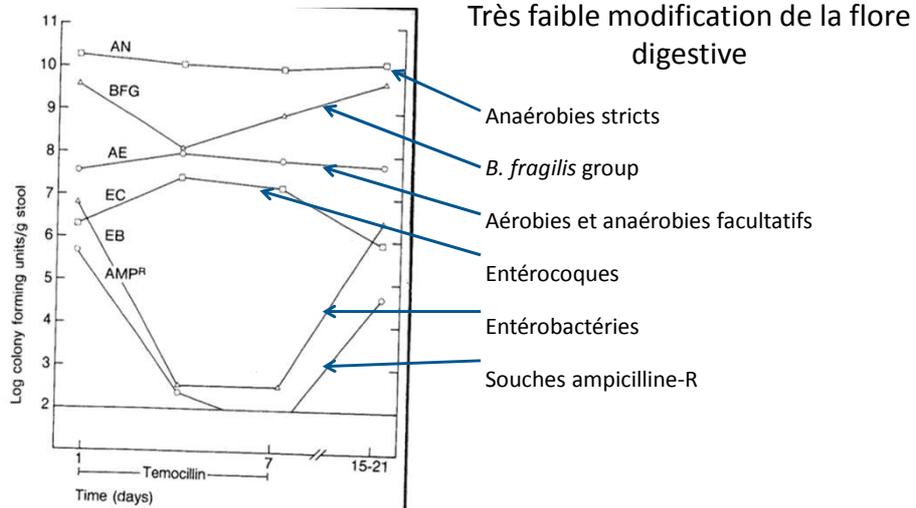
Etudes réalisées dans les années 80

51 études cliniques incluent 936 patients

- 453 infections urinaires (succès clinique 94% [361/383])
- 164 infections respiratoire basses (succès clinique 87% [113/130])
- 115 bactériémies (succès clinique 88,5% [69/78])
- 37 infections de la peau et des tissus mous (succès clinique 88% [29/33])
- 116 autres infections (génitales, péritonites, gastrointestinales, endocardites, sinusites, ...)

Dossier d'enregistrement

3) Peu d'impact sur la flore intestinale



Pourquoi utiliser la Témocilline?
Comment utiliser la Témocilline?



En Pratique...



en IM
en IV (sur 3-5 min, sur 30 min)
et en continu sur 12 h!

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **61**, 382–388

2 - 4 g/24 heures



Insuffisance rénale

30-60 ml/min → 1 g/12 h

10-30 ml/min → 1g/24 h

< 10 ml/min ou dialyse → 1 g/48 h ou 500 mg/24h

Stabilité de la molécule en fonction des solvants

Tableau 7 Durée de vie de la témocilline dans différents solvants à température ambiante.

Solvant	Durée de vie
Eau pour préparation injectable	24 heures
Glucosé 5 %	24 heures
Glucosé 10 %	20 heures
Sérum salé isotonique	16 heures
Ringer lactate	20 heures

Témo-Nice (1)



- **Objectif principal:** épargne carbapénème
→ Evaluation de la guérison clinique à 3 mois

Inclusion

- Patients hospitalisés avec pyélonéphrite ou prostatite, communautaire ou nosocomiale à E-BLSE
- ECBU mono-microbien

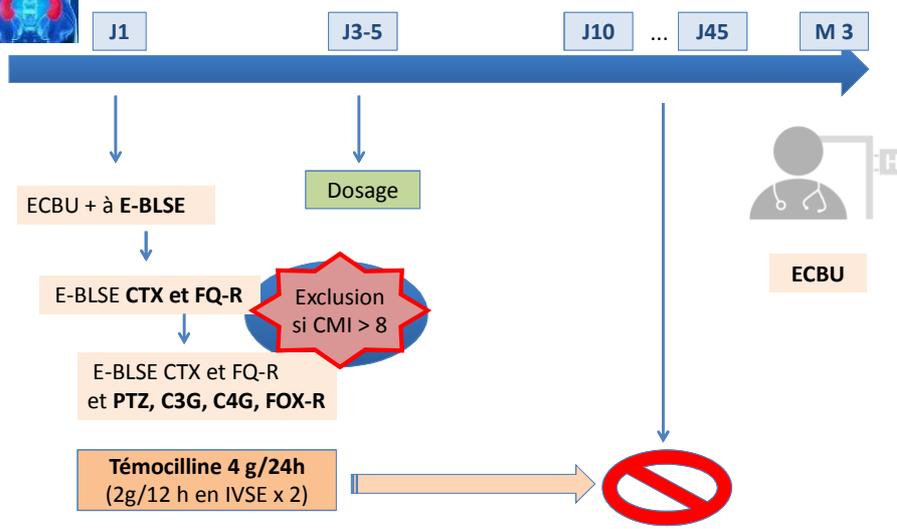
Exclusion

- Allergie de type 1 aux bêta-lactamines

- **Objectif secondaire:**

→ Evaluation des données PK/PD

Témo-Nice (2)



Témo-Nice (3)



- **Inclusion depuis mi avril 2016**
→ 3 patients inclus sur le CHU
- **Molécule retro-cédable depuis 15 jours**
« délivrance hospitalière »!!
- **En parallèle, Etude RENARCI** ouverte depuis peu...

Pour Conclure...

- Utilisation en alternative des Carbapénèmes
- Utilisation dans les Infections Urinaires
- Nécessité d'évaluation clinique
- Quel(s) centre(s) intéressé(s) pour référencer la molécule?



Effets indésirables

- Effets indésirables
 - Affections du système immunitaire
 - Risque de réactions allergiques : urticaire, purpura, fièvre, éosinophilie, rash maculo-papuleux, parfois oedème de Quincke, beaucoup plus rarement choc anaphylactique. Certaines réactions telles que fièvre, arthralgies, myalgies, surviennent parfois plus de 48 heures après le début du traitement
 - Affections vasculaires
 - Comme pour quelques autres bêta-lactames injectables, quoique dans une mesure beaucoup moindre, après administration intraveineuse il existe un risque de phlébite et thrombophlébite
 - Affections du système nerveux
 - Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des troubles neurologiques avec convulsions sont parfois signalés
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration
 - Occasionnellement, l'injection intramusculaire peut être douloureuse. Dans ce cas il est conseillé d'utiliser une solution de lidocaïne à 1%

RCP Negaban

Pharmacocinétique

- **Liaison aux protéines 80 %**
- A la posologie de 2 g/12 h
 - C_{max} 150-200 mg/l
 - C_{min} 15-30 mg/l
- $T_{1/2}$ (Administration 2x/jour):
 - **IV 4,5 h**
 - **IM 5,4 h**
- **Pas de métabolisme**
- **Excrétion essentiellement tubulaire rénale (80% en 24h)**
Clearance totale 40-45 mL/min

RCP Negaban | Dossier d'AMM

Comment préparer les solutions

Administration	Quant. solvant	Solvants compatibles avec Negaban	Remarques
I.M.	1 g	3 ml	Eau pour injection, sérum physiologique ou sol. de lidocaïne à 0,5 ou 1%
Injecter les solutions I.M. immédiatement après préparation			
I.V.	1 g	10 ml	Eau pour injection ou sérum physiologique
	2 g	20 ml	
Injecter les solutions I.V. dans l'heure qui suit leur préparation			
PERFUSION	Dissoudre dans 20 ml. Ensuite diluer dans une solution pour perfusion de 50, 100 ou 150 ml.	2 g	Voir ci-dessous les solvants utilisables pour perfusion ainsi que la durée de stabilité des solutions préparées.

Eau pour injection
 Sérum physiologique
 Dextrose 5%
 Dextrose 10%
 Chlorure sodique composé (Ringer)
 Lactate sodique M/6
 Hartmann (Lactate sod. comp. - Ringer Lactate)
 Sorbitol
 Dextran

Contre-indication-Mises en garde-Effets secondaires

- **Contre-indication:**
 - Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines, ou à tout autre bêta-lactamine
- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**
 - Hypersensibilité
 - Insuffisance rénale (adaptation de la dose)
- **Effets secondaires: plus importants > 4g par jour**
 - Neurotoxiques
 - Sodium (teneur en sodium : 110mg/g)

Contre-indication-Mises en garde-Effets secondaires

- Contre-indication:
 - Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines, ou à tout autre bêta-lactamine
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
 - Hypersensibilité
 - Insuffisance rénale (adaptation de la dose)
- Effets secondaires: plus importants > 4g par jour
 - Neurotoxiques
 - Sodium (teneur en sodium : 110mg/g)

RCP Negaban

Pharmacocinétique

- **Excrétion essentiellement tubulaire rénale (80% en 24h)**
- **Liaison aux protéines 80 %**

- **T_½ 5h**

- **Diffusion**

Tissus	Dose et mode d'administration	Temps (h) à l'échantillonnage	Concentration moyenne	% de la concentration sérique
Sérum ¹	2 g I.V.	0,1	269 mg/l	100 %
Urine ¹	2 g I.V.	0-24	-	79 %
Prostate ²	2 g I.V.	2	38 mg/kg	35 %
Poumons ³	2 g I.V.	0,5	45 mg/kg	26%
Muscle ⁴	2 g I.V.	3	18 mg/kg	16%
Foie ⁴	2 g I.V.	3	34 mg/kg	25%
Estomac ⁴	2 g I.V.	3	44 mg/kg	30%
Liquide cérébro-spinal ⁵	2 g I.V.	4	5 mg/L	8 %
Liquide péritonéal ⁴	2 g I.V.	4	53 mg/L	60 %
Sécrétion des plaies ⁴	2 g I.V.	4	39 mg/L	44 %
Péritoine ⁴	1 g I.V.	4	17 mg/kg	22 %
Lymphes périphériques ⁷	1 g I.V.	2	31 mg/L	64 %
Bile du cholédoque ⁸	1 g I.V.	1-2	483 mg/L*	504 %
Bile de la vésicule biliaire ⁸	1 g I.V.	1-2	400 mg/L	403 %
Vésicule biliaire ⁸	1 g I.V.	1-2	15 mg/L	17 %

L'obstruction du cholédoque entraîne une diminution importante de la pénétration de la témocilline dans la bile

¹RCP | ²Baert L. et al., Acta Clinica Belgica 1989;44(5):358-9 | ^{3,4,5,6,7,8,9}Drugs 1985;29(suppl 5)