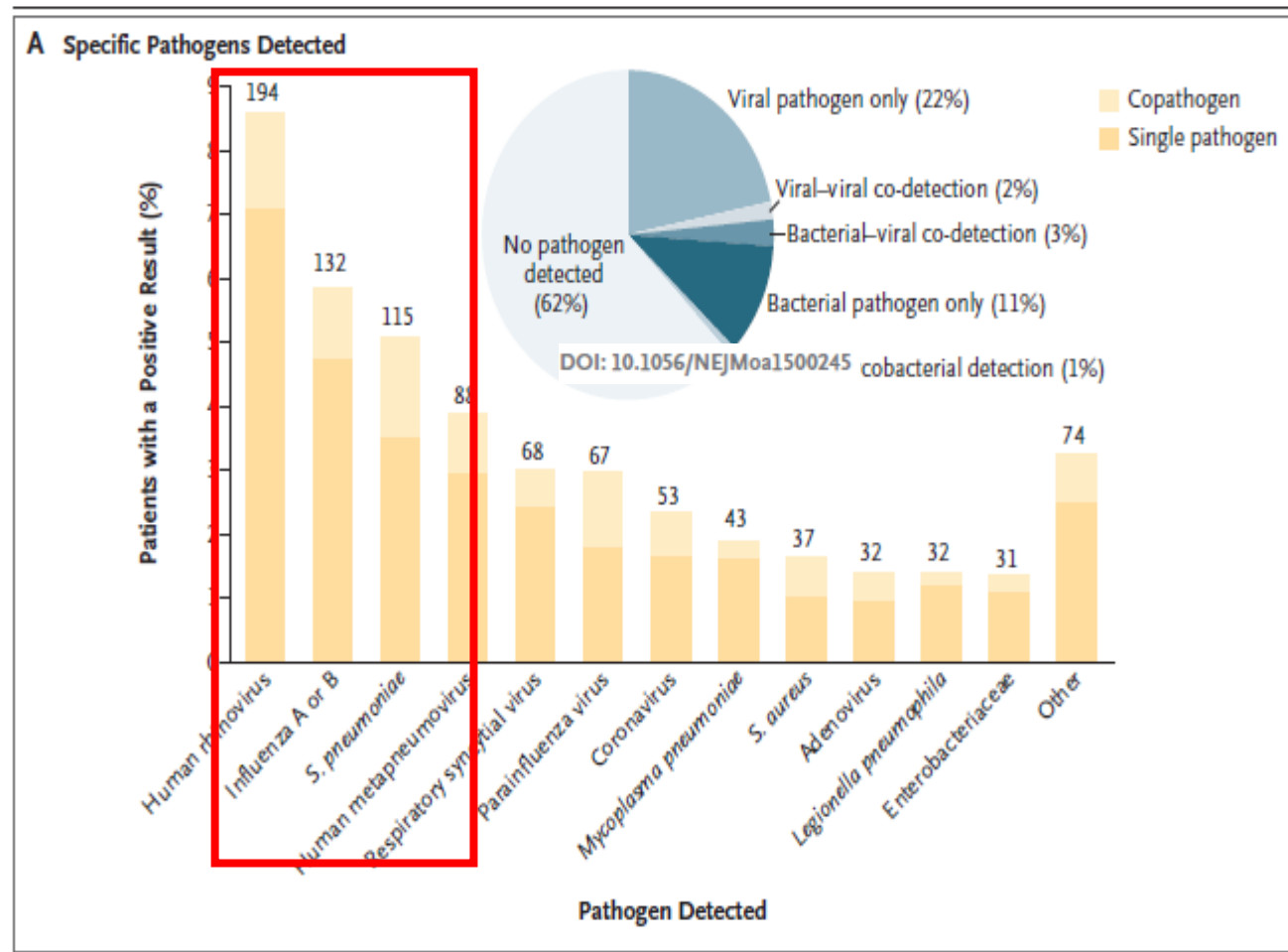


ΝΕΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

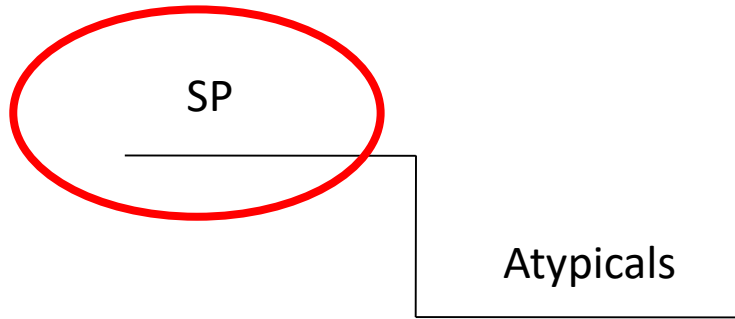
ΛΙΑΠΙΚΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ
MD, PhD
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΝΝΘΑ ΣΩΤΗΡΙΑ



ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΙΤΙΑ CAP ΣΕ ΗΤΠΑ: 2010-2012

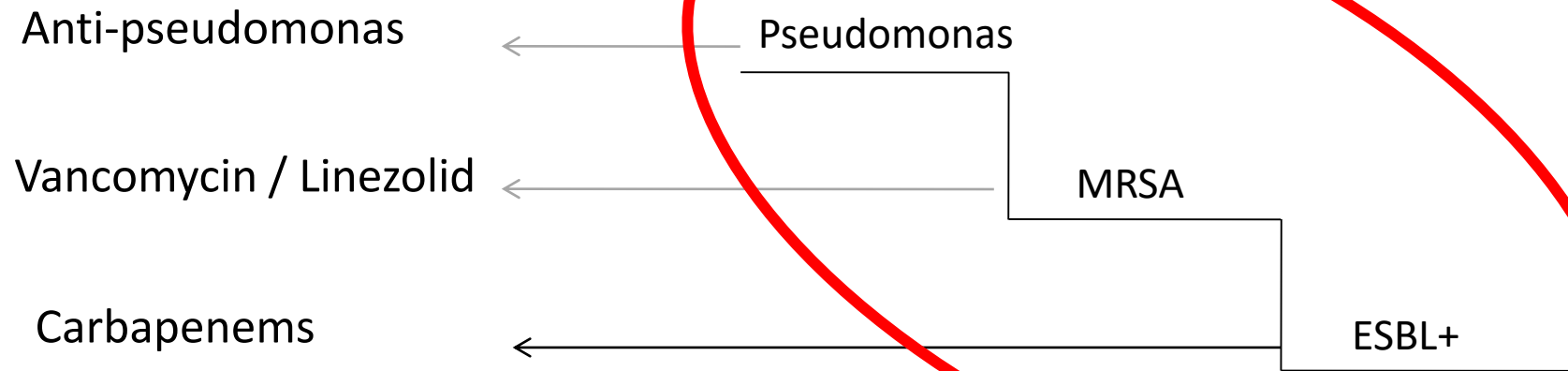


ANTOXH ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ



VS.

MDR



Risk Factors Associated with Potentially Antibiotic Resistant Pathogens In CAP

Elena Prina MD *et al.* ANNALSATS Articles in Press. Published on 18-December-2014

- *P. aeruginosa*
- ESBL+
- MRSA.

6% of 1,597 CAP

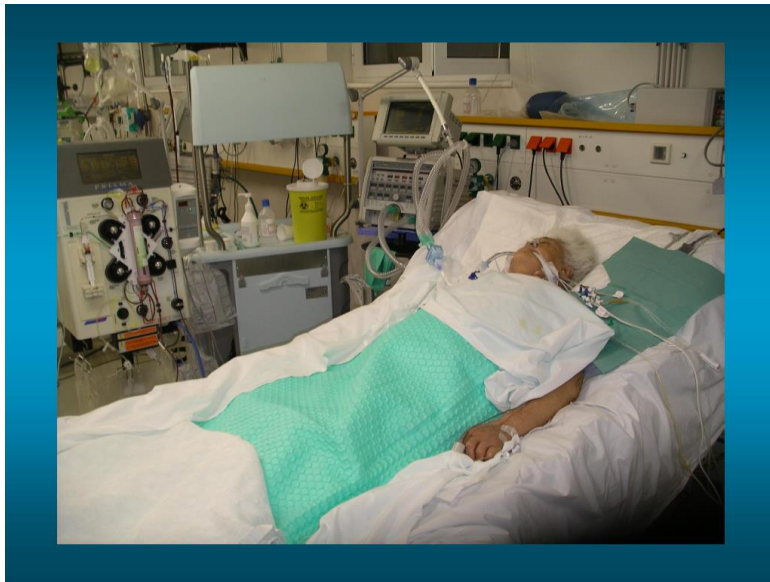
- + prior antibiotic treatment
- + Acute renal failure
- Increased risk of 30-day mortality (OR 2.51)

Table 3 - Multivariate logistic regression to predict the presence of PES pathogens

	Beta	OR	95% CI	P
Age > 65 years old	0.596	1.82	1.08-3.05	0.024
Male	0.723	2.06	1.18-3.59	0.011
Previous antibiotic use in the last month	0.909	2.48	1.56-3.94	<0.001
Chronic respiratory disease*	0.790	2.20	1.36-3.57	0.001
Chronic kidney disease	0.958	2.61	1.35-5.02	0.004
Altered mental status	0.696	2.01	1.26-3.19	0.003
Temperature > 37.8	-0.571	0.57	0.36-0.89	0.014

AUC: 0.759 (0.713-0.806), $p < 0.001$; Hosmer and Lemeshow Test (Chi-square:9.862), $p = 0.275$. PES

denotes *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL+), *Staphylococcus aureus* methicilline resistant (MRSA). *COPD+bronchiectasis



MDR in HAP/VAP

E

Enterococcus faecium

S

Staphylococcus aureus

K

Klebsiella pneumoniae

A

Acinetobacter baumannii

P

Pseudomonas aeruginosa

E

Enterobacter spp.

→ currently cause the majority of hospital infections and ability to escape the effects of antibacterial drugs for the development of resistance

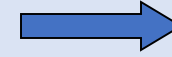
Rice LB. *J Infect Dis.* 2008;197:1079

⁵Rice LB. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(Suppl 1):S7

MDRs in COPD



Acute exacerbations



Chronic infection

- In COPD patients with a predicted FEV1 <35-50% *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* species are the predominant bacteria during exacerbations
- 3-16% of all exacerbations are due to *P aeruginosa*
- It is particularly frequent in case of Bronchiectasis (OR 9.8) and frequent antibiotics (OR 1.7).
- Exacerbations with *P. aeruginosa* are associated with respiratory failure and mechanical ventilation
- *P. aeruginosa* is associated with increased mortality

Miravittles M, Chest 1999; 116:40–46;33 Eller J, Chest 1998; 113:1542–1548; 34 Lode H, Infection 2007; 35:143–149; 35 Ferrer M,, et al. Crit Care Med 2005; 33:2003–2009; 36 Lieberman D. Am J Respir Med 2003; 2:459–468; 37Lin SH, Respiriology 2007; 12:81–87.; 38 Nseir S, Crit Care Med 2006; 34:2959–2966. Timothy Curr Opin Pulm Med 2009; Martínez-García MA, et al. AJRCCM 2013 Apr 15;187(8):823-31; Almagro P Respiration. 2012;84(1):36-43 ; Lin SH Respiriology. 2007 Jan;12(1):81-7. Gallego Met al. BMC Pulm Med. 2014 Jun 26;14:103.

Microbiology

- *Haemophilus influenzae* (30-55%)
- *Pseudomonas aeruginosa* (12%-31%)
- *Streptococcus pneumoniae* (7-12%)
- *Moraxella catarrhalis* (3-8%)
- *Staphylococcus aureus* (3%-7%)
- GNB (*Coli*, *Klebsiella*, etc.) (2-13%)
- NTM (2-20%)
- *Aspergillus* (2-5%)

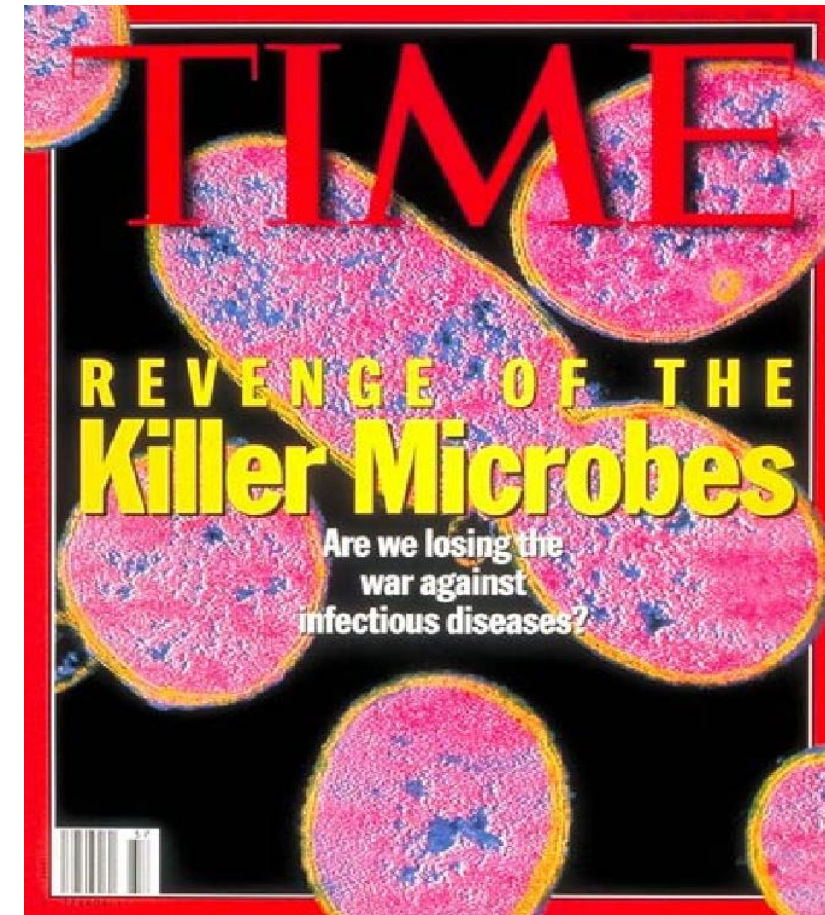
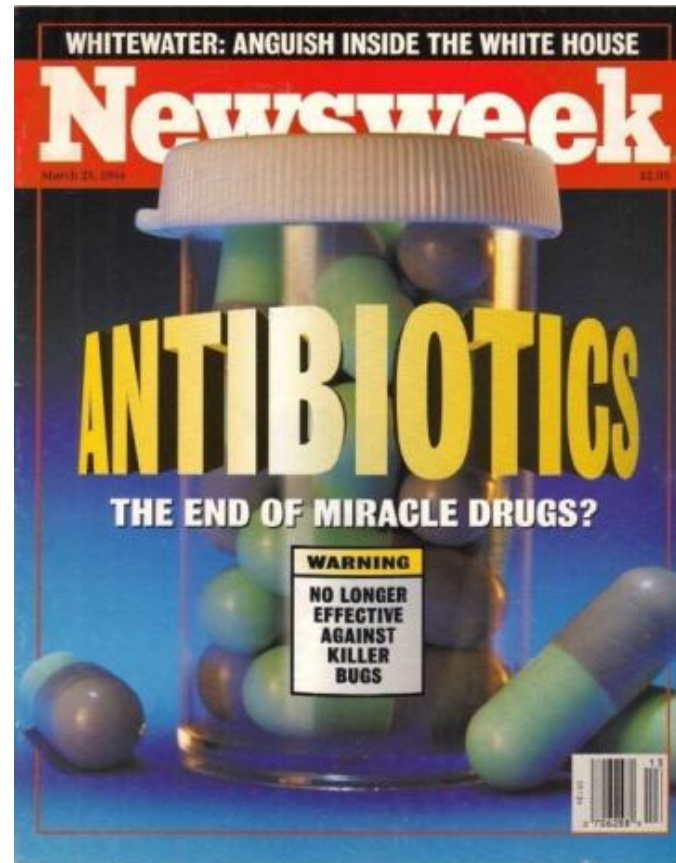
Current data in Europe indicate *P. aeruginosa* in 50-60% of cases

- Angrill J, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15-19.
- Nicotra et al Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995;108:955-961.
- King PT, et al. *Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis*. *Respir Med* 2007 Aug;101(8):1633-8.

Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients.

[Dimakou K et al. *Respir Med.* 2016 Jul;116:1-7.](#)

- ***Ps aeruginosa*** was the most common pathogen yielded in sputum cultures (43%) followed by *H influenzae* (12.6%).
- Patients with ***P. aeruginosa*** had a more long-standing disease and worse lung function.

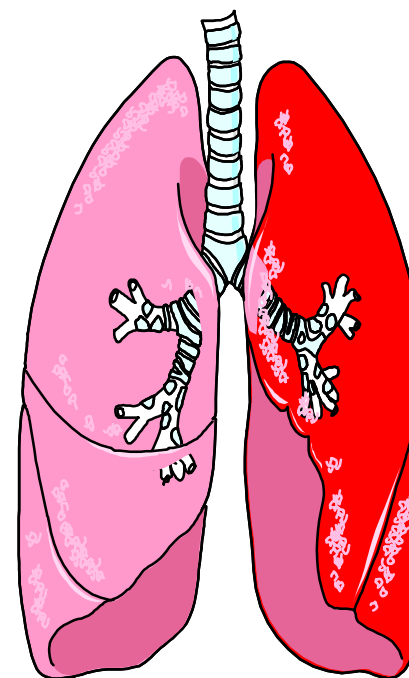


ΟΙ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΔΕΝ ΕΠΕΝΔΥΟΥΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

- Υψηλό κόστος
- Πιθανή μικρή διάρκεια χρήσης του φαρμάκου
- Η ευρεία χρήση ακυρώνει το αντιβιοτικό
- Περιορισμοί χορήγησης αντιμικροβιακών (πχ ωτίτις ,οξεία βρογχίτις, ιγμορρίτις)



Νέα
αντιβιοτικά



... No ESKAPE ! ...



World Health Organization

Antibiotics and vaccinations
have added

20 YEARS
to our lives.



In the last

25 YEARS



no new antibiotics have been developed.



IIDSA



Bad Bugs
Need Drugs

10x'20

Ten new ANTIBIOTICS by 2020



IMI
Innovative Medicines Initiative



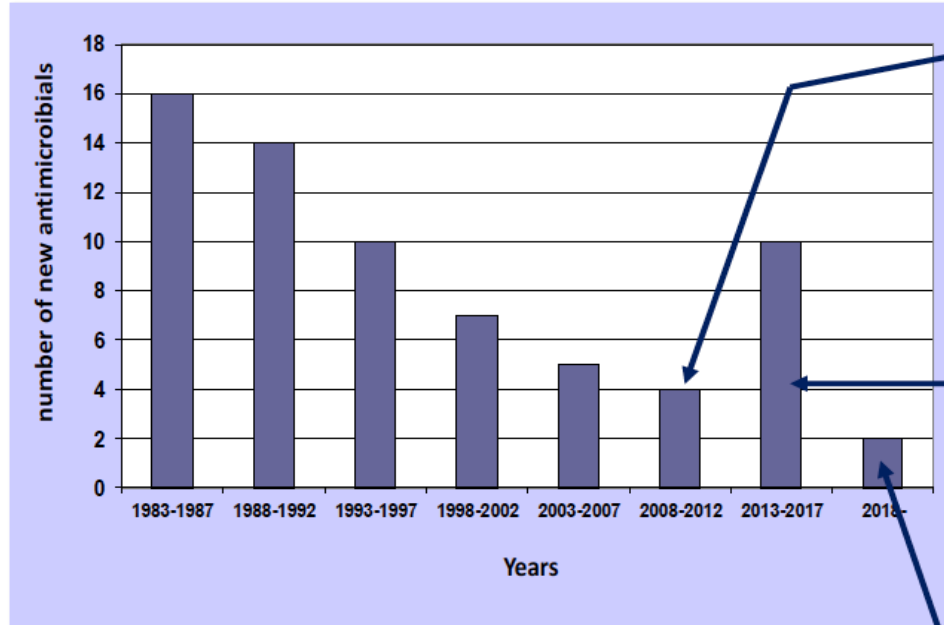
efpia

ND4BB : New Drugs for Bad Bugs

Με αποτέλεσμα....



Antibacterial agents approved by FDA and/or EMA



Updated from Shlaes et al. AACb 2013, 57:4605-7

Ceftaroline (2010)

Fidaxomicin (2012)

Delamanid (2012)

Bedaquiline (2012)

Ceftobiprole (2013)

Telavancin (2014)

Dalbavancin (2015)

Tedizolid (2015)

Oritavancin (2015)

Ceftolozane-tazobactam (2015)

Ceftazidime-avibactam (2016)

Delafloxacin (2017)

Ozenoxacin (2017)

Meropenem-vaborbactam (2017)

Plazomicin (2018)

Eravacycline (2018)

Omadacycline (2018)

14 Anti-infective Drugs Approved by the FDA in 2018

1 Vaccine	7 Antivirals	4 Antibacterials	2 Antiparasitics
Vaxelis ®	Symtuza ® TPOXX ® Xofluza ® Trogarzo ® Biktarvy ® Doravirine ® Delstrigo ®	Nuzyra ® omadacycline Zemdri ® plazomycin Aemcolo ® ryfamycin eravacyclin Xerava ®	Moxidectin Krintafel ®

Table 1. Characteristics of new therapeutic options for respiratory tract infections

Drug	Spectrum of activity	Route of administration	Dose	Current clinical indications	Development phase for the use in respiratory tract infections
Ceftaroline	Gram positives (no enterococci) and Gram negatives (no ESBL and <i>P. aeruginosa</i>)	IV	600 mg every 12 h	ABSSSIs, CAP	Approved by FDA and EMA
Ceftobiprole	Gram positives (including <i>E. faecalis</i>) and Gram negatives (including <i>P. aeruginosa</i> ; no ESBL)	IV	500 mg every 8 h	CAP, HAP	Approved in Europe
Telavancin	Gram positives, including MRSA and <i>S. pneumoniae</i>	IV	10 mg/kg every 24 h	HAP	Approved by FDA and EMA
Ceftazidime/ avibactam	Similar to ceftazidime, with an extended activity against class A (including KPCs), class B (Amp-C cephalosporinases) and some class D (OXA-48) β -lactamase-producing pathogens	IV	2.5 g every 8 h	cAIs, cUTIs	Phase III (in progress)
Ceftolozane/ tazobactam	Similar to ceftazidime, with enhanced activity against <i>P. aeruginosa</i> ; inhibits the majority of ESBL-producing pathogens	IV	1.5 g every 8 h	cAIs, cUTIs	Phase III (in progress)
Tefazolid	Gram positive pathogens (including MRSA and VRE)	IV and oral	200 mg every 24 h	ABSSSIs	Phase I
Delafloxacin	Gram positives (including MRSA, streptococci and enterococci) and Gram negatives (including fluoroquinolone-susceptible <i>P. aeruginosa</i>)	IV and oral	–	–	Phase II

ΝΕΑ ANTIBIOTIKA ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Ceftaroline fosamil

Ceftobiprole

Ceftazidime/avibactam

Omadacycline

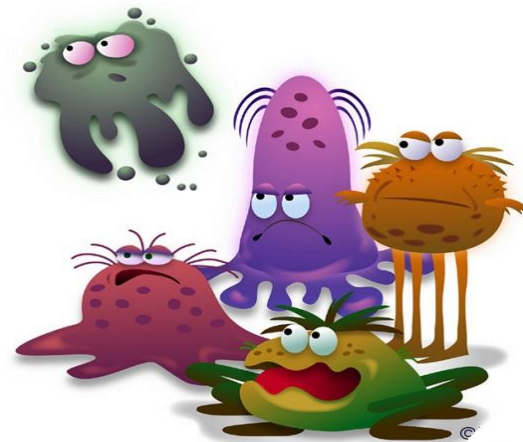
Ceftolozane/tazobactam

Delafloxacin

Solithromycin

Lefamulin

Zabofloxacin



1.Ceftaroline (Zinforo)

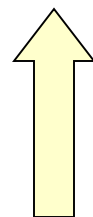
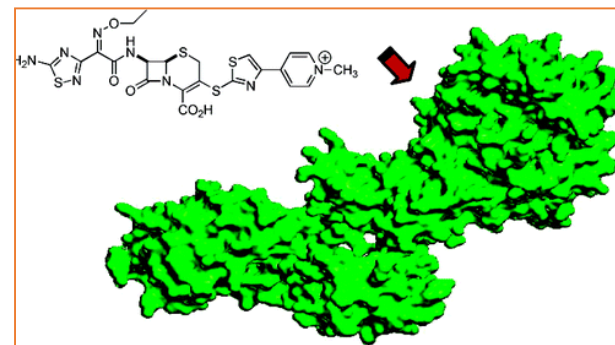
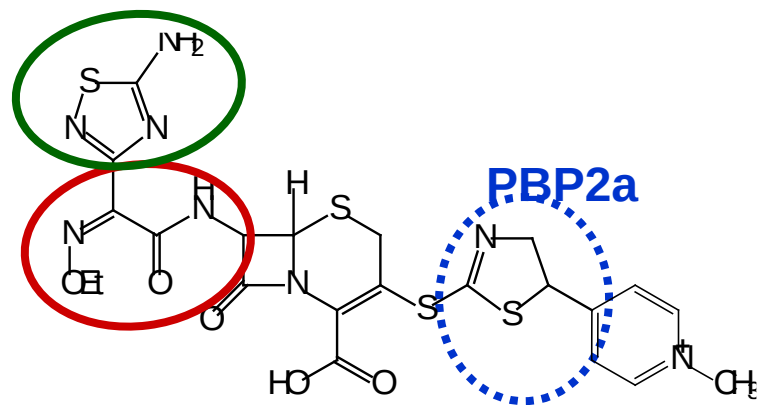
Strong anti-MRSA activity

Approved by FDA in 2010 and in 2012 by EMA for
CAP and cABSSI

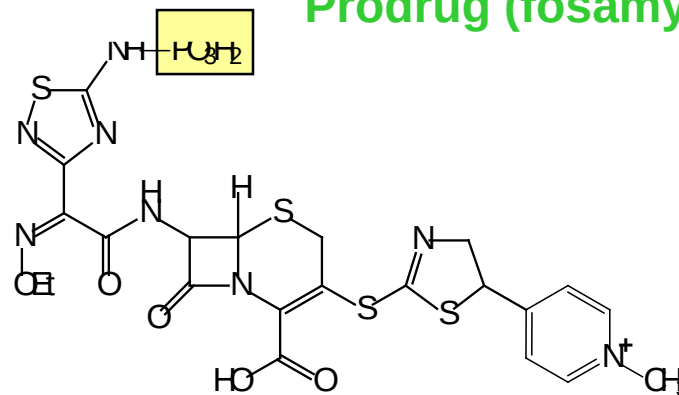
1. CEFTAROLINE

Gram-neg

β -lactamases



Prodrug (fosamyl) TAK-599



CEREXA

AstraZeneca

TAK-91825

Ceftaroline fosamil

Νέα κεφαλοσπορίνη-5^{ης} γενιάς- με μεγάλη συνδετική ικανότητα και συγγένεια με:

I) την PBP-2a πενικιλλινάση ώστε να είναι βακτηριοκτόνος έναντι των MRSA
&

II) τις PBP-2b και PBP-2x, δηλαδή τις τροποποιημένες PBP που δημιουργούν αντοχή του Πνευμονιοκόκκου στις β-λακτάμες

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι συγκεκριμένων παθογόνων για ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Gram-positive

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
(MSSA,MRSA)

Gram-negative

(non-ESBL producers)

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*

CEFTAROLINE FOSAMIL

Μελέτες FOCUS 1 & 2: Πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, συγκριτικές μελέτες φάσης III στις οποίες εντάχθηκαν 1.240 ασθενείς

Πολυεθνικές: Αφρική, Ασία, Ανατολική Ευρώπη, Δυτική Ευρώπη, Λατινική Αμερική και ΗΠΑ
614 ασθενείς έλαβαν ceftaroline 600 mg /12h & 614 ασθενείς με eftriaxone 1g /24h, όλοι με σοβαρή CAP.

FOCUS I- Βασικά Σημεία

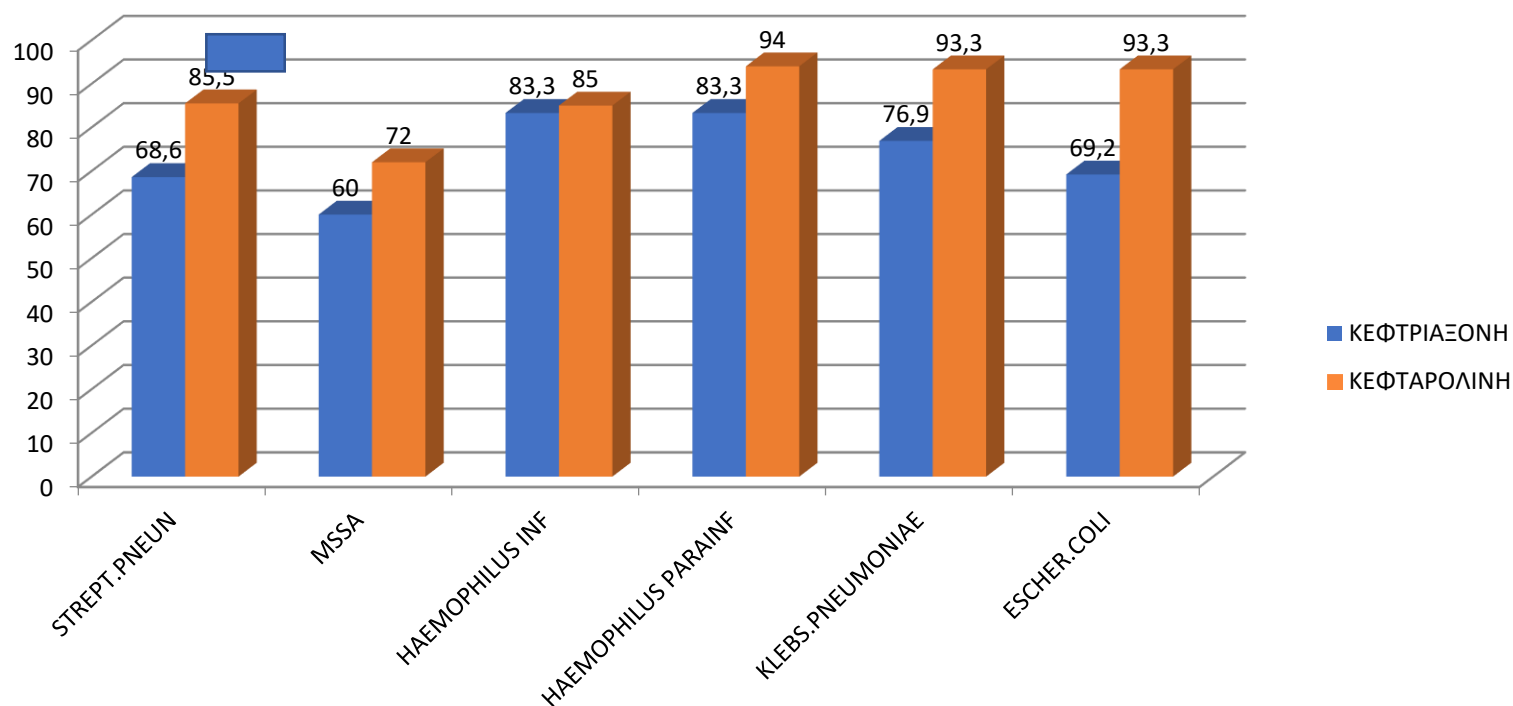
- Αποτελεσματικότητα στην CAP, συμπ. ασθενών με συννοσηρότητες
- Ποσοστά κλινικής ίασης συμβατά με τα υπεύθυνα παθογόνα
- Ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι κεφτριαξόνης 2 g στην μελέτη Asia CAP
- Προφίλ ανοχής παρόμοιο με αυτό των άλλων κεφαλοσπορινών

Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia

Thomas M. File, Jr.^{1,2} Donald E. Low,^{5,6} Paul B. Eckburg,³ George H. Talbot,⁴ H. David Friedland,³ Jon Lee,³
Lily Llorens,³ Ian Critchley,² and Dirk Thye³

File TM, CID, 2010

Ποσοστό κλινικής ίασης ανά παθογόνο



ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (Phase III)

Table 4: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Patients Receiving Teflaro in the Pooled Phase 3 Clinical Trials

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Phase 3 Clinical Trials (four trials, two in ABSSSI and two in CABP)	
	Teflaro (N=1300)	Pooled Comparators ^a (N=1297)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	5 %	3 %
Nausea	4 %	4 %
Constipation	2 %	2 %
Vomiting	2 %	2 %
Investigations		
Increased transaminases	2%	3 %
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalemia	2 %	3 %
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	3%	2%
Vascular disorders		
Phlebitis	2%	1%

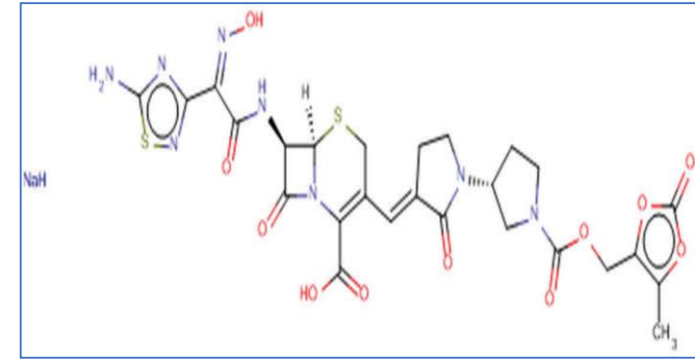
^a Comparators included vancomycin 1 gram IV every 12h plus aztreonam 1 gram IV every 12h in the Phase 3 ABSSSI trials, and ceftriaxone 1 gram IV every 24h in the Phase 3 CABP trials.

2.CEFTOBIPROLE (ZEVTERA)

Anti-MRSA activity

In November 2008 the FDA ceftobiprole, citing data integrity concerns with two of the supporting studies, and in October 2013 the EMA approved for CAP and HAP (except VAP) in Europe

Ceftopibrole



- Νέα κεφαλοσπορίνη με διευρυσμένη δραστικότητα στα Gram(+) βακτήρια
- Ceftopibrole συνδέεται σε ποσοστό 16% με πρωτείνες πλάσματος και διανέμεται στους ιστούς μετά από i.v. δόση
- Συγκεντρώσεις της CFT σε ELF είναι μεγαλύτερες από του πλάσματος
- T_{1/2} : 3,5 hours συνήθως χορηγείται δις ημερησίως (σε σοβαρές λοιμώξεις 3 φορές/ ημέρα).
- Αναπροσαρμογή δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια

Ceftopibrole

- **Gram(+):** Anti-MRSA δραστικότητα, κατά VISA and VRSA & penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) & VRE.
- **Gram (-) pathogens:** *Enterobacteriaceae* & *Pseudomonas species*.
Αντιψευδομοναδική δραστικότητα παρόμοια με της cefipime.
- Η βακτηριοκτόνος δραστικότητα εναντίον *E. faecalis* είναι μοναδική ανάμεσα σε κεφαλοσπορίνες και αποδίδεται στην υψηλή συνδεσιμότητα με τις εντεροκοκκικές PBPs
- Αλλά, έχει περιορισμένη δραστικότητα κατά *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia*, & *Stenotrophomonas maltophilia*.

A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation

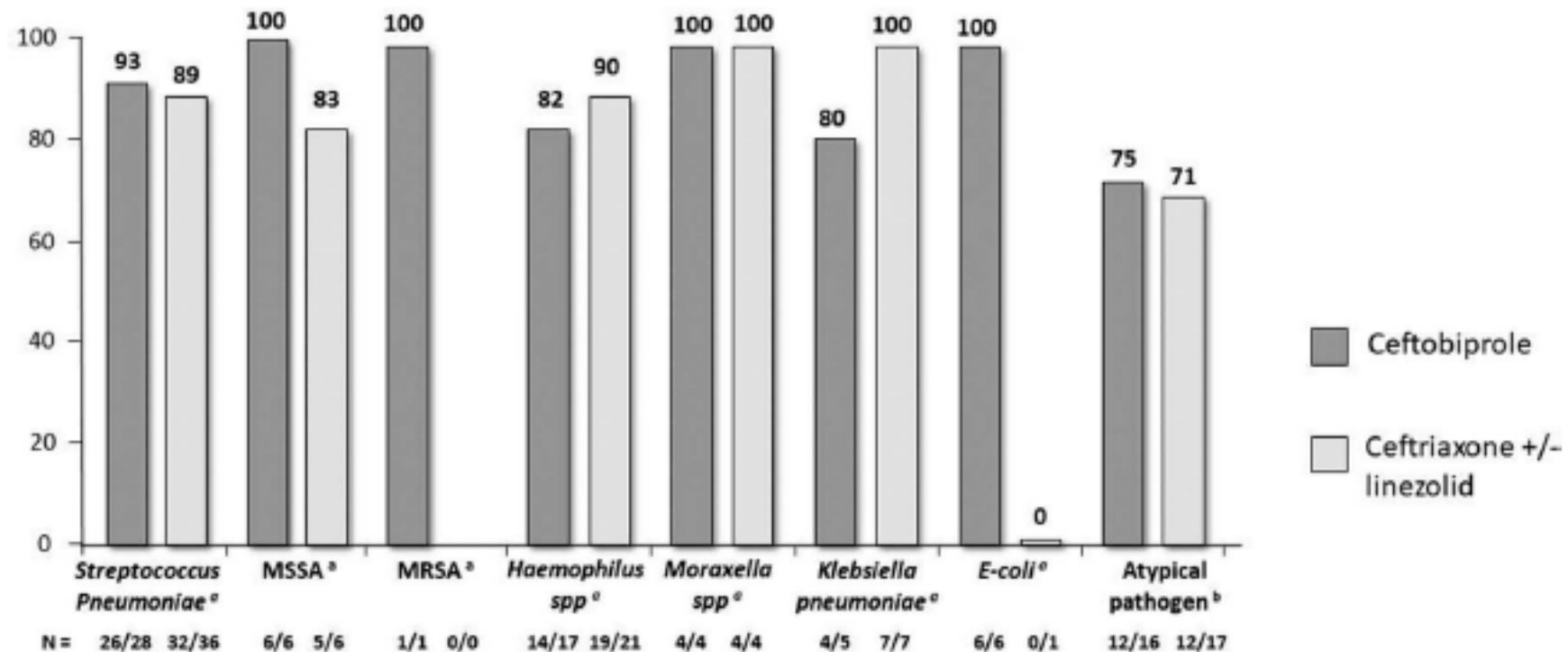
Susan C. Nicholson^{a,*}, Tobias Welte^b, Thomas M. File Jr^c, Richard S. Strauss^d, Bart Michiels^e, Pratibha Kaul^f, Dainius Balis^g, Deborah Arbit^g, Karen Amsler^g, Gary J. Noel^{g,h}

Noninferiority between ceftobiprole and comparator group for clinical cure rates (76.4% versus 79.3%) was demonstrated in both the ITT and CE populations.

Table 1. Ceftobiprole versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Proportion of patients who experienced clinical cure and microbiological eradication at the test-of-cure visit [n/N (%)].

Outcome/population	Ceftobiprole	Ceftriaxone ± linezolid	95% CI of the difference
Clinical cure			
Overall			
CE patients	200/231 (86.6)	208/238 (87.4)	−6.9, 5.3
ITT patients	240/314 (76.4)	257/324 (79.3)	−9.3, 3.6
Subgroup analysis in CE patients			
Age ≥65 years	120/141 (85.1)	121/141 (85.8)	−8.9, 7.5
PSI score ≥IV	46/51 (90.2)	49/58 (84.5)	−6.7, 18.1
CAP with bacteremia	6/7 (85.7)	12/14 (85.7)	−31.7, 31.7
Switch to oral therapy	123/128 (96.1)	135/137 (98.5)	−6.4, 1.5
Patients requiring AST	17/21 (81.0)	25/34 (73.5)	−15.0, 29.8
Microbiological eradication			
ME patients	60/68 (88.2)	69/76 (90.8)	−12.6, 7.5
Microbiological ITT	70/87 (80.5)	79/97 (81.4)	−12.4, 10.4
Mortality			
30-day pneumonia-related mortality	0/231	2/238 (0.8%)	−2.0, 0.3

Figure 1. Clinical cure by the most common pathogens.



^a Clinical cure at the test-of-cure visit in the microbiologically evaluable population

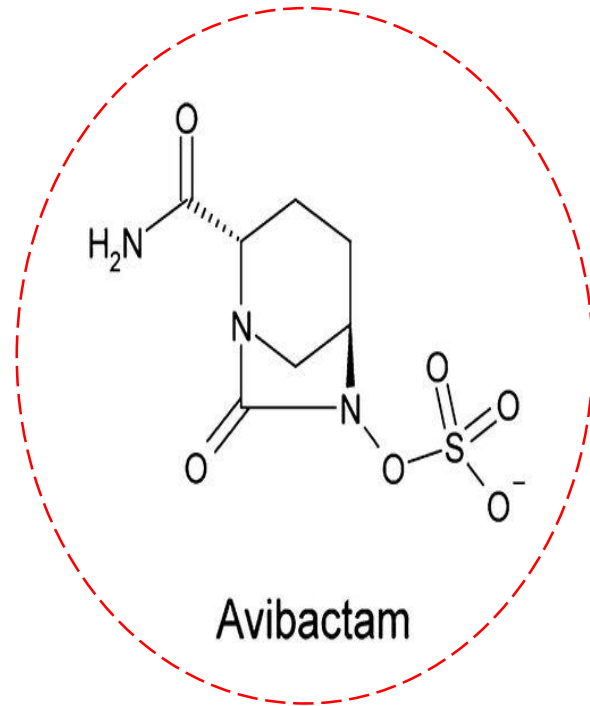
^b Clinical cure at the test-of-cure visit in the microbiological intention-to-treat population in patients with *C. pneumoniae* or *M. pneumoniae* pathogen. No patients were diagnosed with Legionella.

MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*

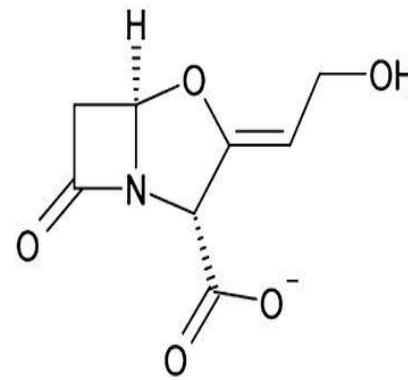
3. CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (ZAVICEFTA)

- **Ceftazidime** είναι 3^{ης} γενιάς **κεφαλοσπορίνη**, χορηγείται i.v. συνδεόμενη με PBP₃, όπως τις PBP₃ των gram-αρνητικών βακτηρίων, όπως *P. aeruginosa*
- **Anibactam** είναι μη β-λακταμικός αναστολέας β-λακταμασών που αναστέλλει in vitro την ενεργότητα των Ambler τάξης A (ESBL and *K. pneumoniae* carbapenemase [KPC]), τάξης C (AmpC), και μερικές τάξης D (OXA-48), αλλά δεν είναι δραστικό έναντι MBLs ή *Acinetobacter* OXA-type carbapenemases.
- **PK/PD** : διείσδυση της CAZ-AVI στο ELF είναι περίπου στο 30% των συγκεντρώσεων του πλάσματος.
- **CAZ-AVI, 2000 mg/500 mg / 8 ώρες**, είναι η ιδανική δόση για το κατάλληλο PK/PD στόχο σε ασθενείς με HAP.
- **AE** : πονοκέφαλος (7%), διάρροια (7%), & ναυτία (5%) είναι τα πιο συχνά AE στις μελέτες RECAPTURE, RECLAIM, REPROVE, & REPRISE.

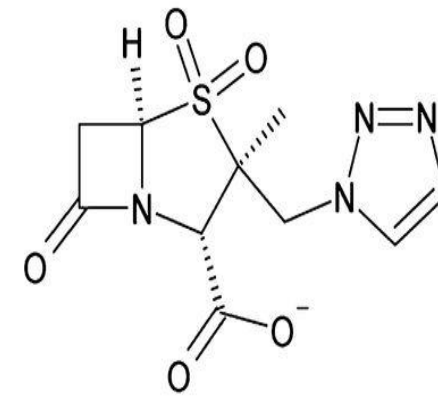
AVIBACTAM



Avibactam



Clavulanic acid



Tazobactam

- **ZAVICEFTA** (avibactam and ceftazidime) is a next generation, non- β lactam β -lactamase inhibitor and third-generation, antipseudomonal cephalosporin antibiotic combination for the treatment of complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, hospital-acquired bacterial pneumonia, and ventilator-associated bacterial pneumonia.

2/2015

2/2018

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (ZAVICEFTA)

Ενδείκνυται σε:

Σοβαρή σήψη από νοσοκομιακή πνευμονία, επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού και κοιλιάς, βακτηραιμία



Παράγοντες κινδύνου για CRE ESBL Enterobacteriae:

Αποικισμός
Χορήγηση καρβαπενεμών
Ιστορικό Παρατεταμένης
νοσηλείας
Ανοσοκαταστολή
Νοσηλεία σε ΜΕΘ



Critically ill pts

HABP/VABP Phase 3
RCT trial ZAVICEFTA
(2,5gr/8h) vs
meropenem (1gr/8h)

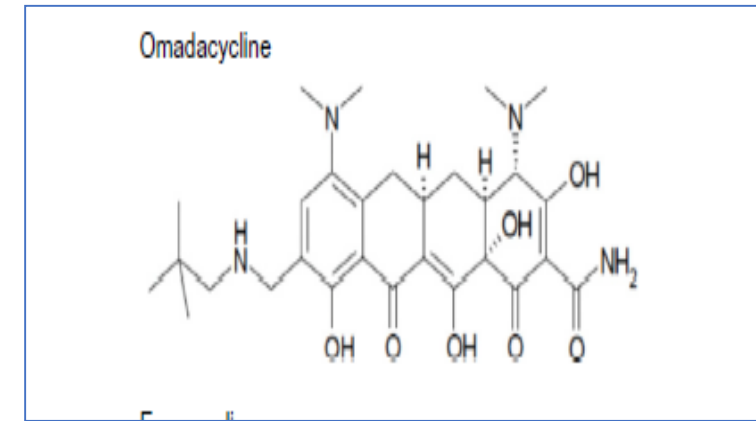


Επιδημιολογικά δεδομένα τοπικά:

CRE (KPC and /or OXA-48)
>20%

ESBL
>20% in *E.Coli* and/or *Klebsiella*

4. Omadacycline (NUZYRA) Tetracycline



- Omadacycline είναι μια αμινο-μεθυλκυκλίνη που χαρακτηρίζεται από μια αμινομεθυλομάδα στη θέση C9 του μορίου.
- Το κύριο πλεονέκτημα σε σχέση με τις παλιότερες τετρακυκλίνες είναι ότι είναι ενεργή κατά των βακτηρίων που φέρουν μείζονες καθοριστικούς παράγοντες αντίστασης στην προστασία τους. Αυτά περιλαμβάνουν όχι μόνο είδη ανθεκτικά σε τετρακυκλίνες, αλλά και ανθεκτικά σε άλλα αντβ., όπως κινολόνες, μακρολίδες και αμινογλυκοσίδες.

Omadacycline: PK/PD

- **PK** : από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα περίπου 34.5%, με την 300 mg oral dose να συγκρίνεται με την 100 mg i.v. dose.
- Η τροφή μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα, πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι
- **ΦΑΣΜΑ** : Gram-(+) αερόβια, και MRSA, MDR *Streptococcus pn*, & VRE; Gram αρνητικά (όχι *Pseudomonas aeruginosa*); άτυπα όπως *Legionella spp*

Phase 3 clinical study (OPTIC)

Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

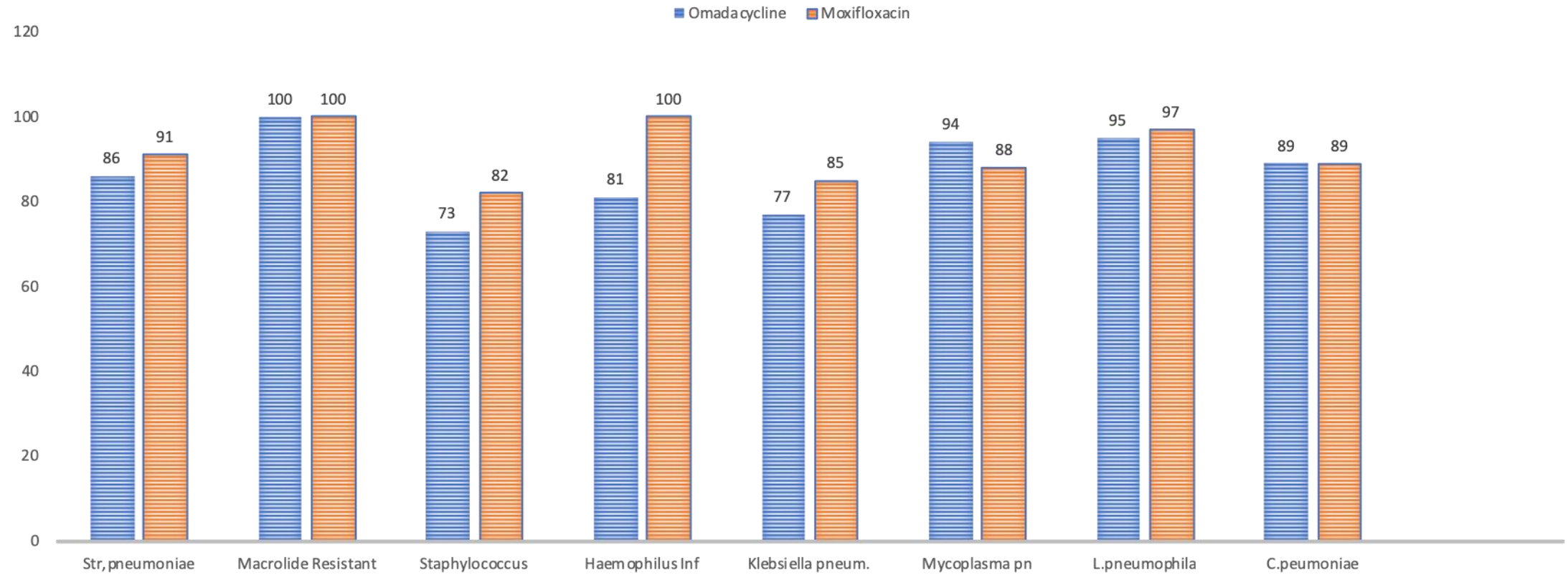
Roman Stets, M.D., Ph.D., Monica Popescu, M.D., Joven R. Gonong, M.D., Ismail Mitha, M.D., William Nseir, M.D., Andrzej Madej, M.D., Ph.D., Courtney Kirsch, B.S., Anita F. Das, Ph.D., Lynne Garrity-Ryan, Ph.D., Judith N. Steenbergen, Ph.D., Amy Manley, B.S., Paul B. Eckburg, M.D., Evan Tzanis, B.S., Paul C. McGovern, M.D., and Evan Loh, M.D.

Oct 2, 2018

[FDA Approves Nuzyra
\(omadacycline\) for
BCAP and ABSSIs](#)

- 386 patients in the omadacycline group and 388 patients in the moxifloxacin group
- Dosage: 100 mg i.v. /12 hours for two doses, then 100 mg i.v./24 hours, with the option to transition to 300 mg taken orally /24 hours after ≥ 3 days) or moxifloxacin (400 mg administered i.v./24 hours, with the option to transition to 400 mg taken orally / 24 hour after ≥ 3 days
- Omadacycline was noninferior to moxifloxacin for early clinical response (**81.1% and 82.7%**), and the rates of investigator-assessed clinical response at the post-treatment evaluation were 87.6% and 85.1%, respectively.

OPTIC TRIAL



Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία και έμετος, διάρροια, και πονοκέφαλος ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων, με τη διαφορά της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, που συναίβει σε 8 (2%) ασθενείς που έλαβαν moxifloxacin αλλά όχι σε ασθενή με omadacycline.



ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

100 mg i.v. / 12 h for 2 doses followed by 100 mg / 24 h for at least 3 days, followed by 300 mg orally q 24h.

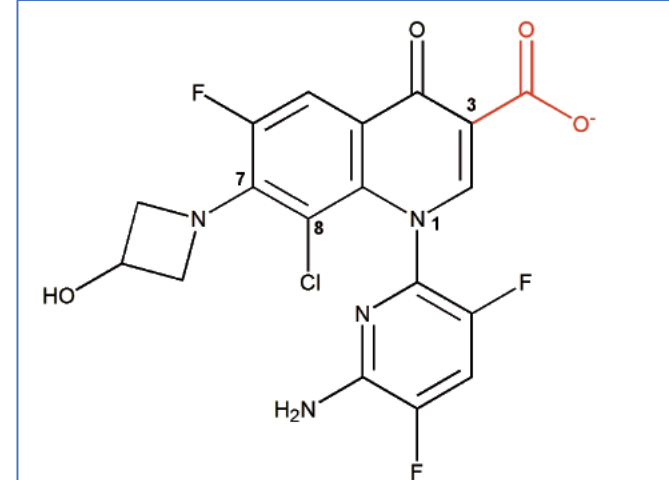
Infection	Loading Doses	Maintenance Dose
CABP	Day 1: 200 mg by <u>intravenous</u> infusion over 60 minutes <u>OR</u> 100 mg by <u>intravenous</u> infusion over 30 minutes twice (2.2)	100 mg by <u>intravenous</u> infusion over 30 minutes once daily <u>OR</u> 300 mg <u>orally</u> once daily (2.2)
ABSSSI	Day 1: 200 mg by <u>intravenous</u> infusion over 60 minutes <u>OR</u> 100 mg by <u>intravenous</u> infusion over 30 minutes twice (2.3) <u>OR</u>	100 mg by <u>intravenous</u> infusion over 30 minutes once daily <u>OR</u> 300 mg <u>orally</u> once daily (2.3)
ABSSSI (NUZYRA tablets only)	Day 1 and Day 2: 450 mg <u>orally</u> once daily (2.3)	300 mg <u>orally</u> once daily (2.3)

ΑΝΑΜΕΝΟΝΤΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗ



5. DELAFLOXACIN, Fluoroquinolone

FDA Approved:
June 19 2017 
ABSSIs



- **ΜΟΑ** : αναστέλλει τις type II τοποισομεράσες
- **ΧΗΜΕΙΑ**: δε έχει βάση στη θέση C7 του μορίου και έτσι αυξάνεται η αντιβακτηριακή δραστηριότητα σε οξεωτικό περιβάλλον (εμπύημα, απόστημα, biofilm)
- **Αντιβιοτικό φάσμα**: α) *Gram (+)* και *MRSA*, *Streptococcus spp.*, και *Enterococcus faecalis*, Β) *Gram (-)* και *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* και γ) Αναερόβια
- **PK/PD**: Delafloxacin από του στόματος έχει βιοδιαθεσιμότητα 58.8%, μικρότερη από της levofloxacin ή moxifloxacin, αλλά ολική συστηματική έκθεση μετά από i.v. (300 mg) και από του στόματος μία δόση (450 mg) είναι ισοδύναμη

DELAFLORACIN

• CLINICAL TRIALS

- In a RCT, **phase 2**, 309 outpatients affected by CAP were treated with once-daily oral administration of delafloxacin at different dosages (100 mg, 200 mg, and 400 mg) for 7 days, with overall clinical and bacteriologic cure rates demonstrated in up to 87% of patients. Furthermore, pathogen eradication rates were higher than 90% for *H influenzae*, *H parainfluenzae*, and other atypical bacteria and achieved 100% for *Staphylococcus aureus* and *S pneumoniae*.

DELAFLORACIN: clinical trial

- **PHASE III (DEFINE-CAP)** (Clinicaltrials.gov, identifier NCT02679573).
- Να καθορίσει αν η delafloxacin, είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για BCAP συγκρινόμενη με τη moxifloxacin, or linezolid σε περίπτωση MRSA

860 ασθενείς: **DEL**: 300 mg IV, Q12H για τουλάχιστον 6 δόσεις με δυνατότητα να δοθεί σε 450 mg oral tablet, Q12H ως 20 δόσεις

MOX: 400 mg IV, Q24H για 3 δόσεις με δυνατότητα να δοθεί 400 mg oral tablet, Q24H ως 10 δόσεις συνολικά

6. CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM ZERBAXA

- Συνδιασμός νέας αντιψευδομοναδικής κεφαλοσπορίνης με tazobactam, το γνωστό αναστολέα β-λακταμασών που αναστέλλει τις A και μερικές τάξεως C β-λακταμάσες, όπως στη *P aeruginosa*,
- Η Cefotolozane είναι ισχυρός αναστολέας της PBP3 και έχει ισχυρότερη συγγένεια για PBP1b συγκρινόμενη με άλλες β-λακτάμες.
- T_{1/2}: 3 ώρες, σύνδεση με πρωτείνες πλάσματος:16-30%,
- **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:** Φάσεως III RCT (**ASPECT-NP**) για τη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ceftolozane/tazobactam (3 g /8 hours) συγκρινόμενη με MER (1 g /8 hours) για τη θεραπεία της VAP οφειλόμενη στη *P aeruginosa* ανακοίνωσε τα αποτελέσματα (Ιούνιος 2018- Μάιος 2019).

FDA

Ceftolozane/tazobactam is currently approved in the US for the treatment of **complicated urinary tract infections** and **complicated intra-abdominal infections** at the dose of 1.5 g every 8 h.

FDA included a warning in the package insert of ceftolozane /tazobactam to monitor renal function at least daily in patients with changing CrCl and to adjust ceftolozane/tazobactam dosing as needed

7. Zabofloxacin Φλουοροκινολόνη

Gram-positive bacteria (including penicillin resistant and levofloxacin resistant *Streptococcus pneum* and MRSA),
less active than other fluoroquinolones against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* orally 400 mg once/d



Phase II, RCT of oral zabofloxacin HCl versus oral levofloxacin
(in the treatment of adults with **CAP** of **moderate severity** has been completed.)



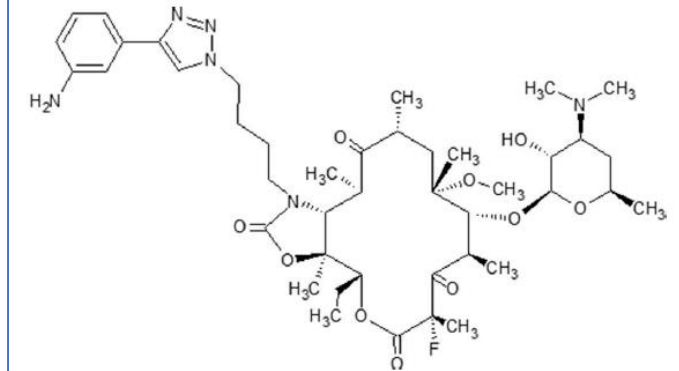
Phase III clinical studies are currently ongoing for the treatment of patients with □ □ □ -COPD

Fluoroquinolones and risk of hypoglycemia and central nervous system dysfunction

In July 2018, the US Food and Drug Administration strengthened its warning on the risk of hypoglycemia and central nervous system dysfunction (eg, memory impairment, agitation, delirium) associated with fluoroquinolone use [\[1\]](#). This warning serves as an important reminder that fluoroquinolone use should be avoided for the treatment of uncomplicated infections (eg, acute sinusitis, simple cystitis) because the risks generally outweigh the benefits for these illnesses.

August 2018

8. Solithromycin fluoroketolide



Gram(+)bacteria (including penicillin resistant and levofloxacin-resistant *Streptococcus pn*), *H influenza*, *M catarrhalis*, and atypical pathogens. It is active against Ca-MRSA, but has reduced activity against hospital associated MRSA.

67% βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος, 80% σύνδεση με πρωτείνες πλάσματος
Dosage for IV and oral use is 400 mg once daily.
The first oral dose in transition from IV to oral is 800 mg.

Completed two Phase 3 clinical trials testing both oral and IV formulations for the treatment of CAP

RESISTANCE OF CAP

Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL)

Carlos M Barrera, Analía Mykietiak, Hristo Metev, Mimi Floarea Nitu, Najumuddin Karimjee, Pablo Alexis Doreski, Ismail Mitha, Cristina Mihaela Tanaseanu, Joseph McDermott Molina, Yuri Antonovsky, Dirkie Johanna Van Rensburg, Brian H Rowe, Jose Flores-Figueroa, Barbara Rewerska, Kay Clark, Kara Keedy, Amanda Sheets, Drusilla Scott, Gary Horwith, Anita F Das, Brian Jamieson, Prabhavathi Fernandes, David Oldach, for the SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team

- 114 κέντρα σε America, Europe, S. Africa

- Jan 3, 2016

- 860 ασθενείς με community-acquired pneumonia (CAP) treated with either solithromycin or moxifloxacin

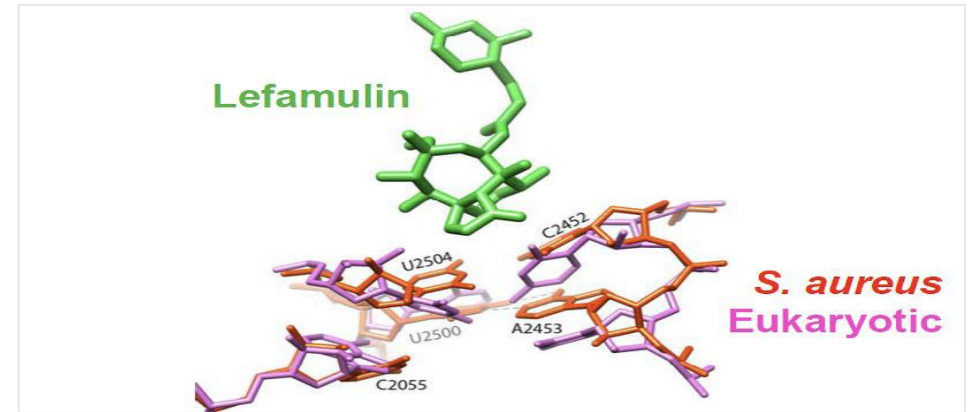
- The primary endpoint was clinical response at day 4. Secondary endpoints included clinical response at day 15, clinical response at day 30, and clinical response at day 60.

On 4 November 2016, the FDA has released a document regarding hepatotoxic adverse events during clinical trials of solithromycin. The rates of liver enzymes (ALT and AST) were higher in solithromycin-treated patients than those of treated with moxifloxacin

	Solithromycin group	Moxifloxacin group	Solithromycin group	Moxifloxacin group
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21/28 (75%)	30/37 (81%)	25/28 (89%)	31/37 (84%)
With bacteraemia	3/5 (60%)	7/10 (70%)	3/5 (60%)	6/10 (60%)
Macrolide-resistant	5/7 (71%)	5/5 (100%)	7/7 (100%)	5/5 (100%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9/14 (64%)	5/7 (71%)	10/14 (71%)	4/7 (57%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	33/37 (89%)	21/26 (81%)	27/37 (73%)	21/26 (81%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10/11 (91%)	4/4 (100%)	9/11 (82%)	3/4 (75%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/5 (80%)	1/3 (33%)	4/5 (80%)	2/3 (67%)
With bacteraemia	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)
<i>Legionella</i> spp	4/7 (57%)	2/3 (67%)	6/7 (86%)	2/3 (67%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17/18 (94%)	18/22 (82%)	16/18 (89%)	19/22 (86%)

Data are n/N (%). *At day 4. †5–10 days after end of treatment.

9. Lefamulin



- Class: **pleuromutilin**
- Binds to the 50S subunit of the bacterial ribosome at 4 distinctive binding sites in highly conserved core of the ribosomal peptidyl transferase center (PTC)
- Highly selective for binding to bacterial ribosomes
- Unique binding site results in a lack of cross-resistance with other antibiotic classes
- **PK's study** in healthy subjects demonstrated that unbound Lefamulin concentration levels are 5 to 7 folds higher in the ELF than in plasma.

Lefamulin

Χορήγηση: IV & PO

- **Φάσης II μελέτες** δείχνουν ότι η lefamulin είναι καλά ανεκτή σε i.v. δόση των 150 mg δις ημερησίως ή σε από του στόματος των 600 mg δις ημερησίως.
- **Μικροβιακό φάσμα:** Gram (+) και MRSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* (και MDR strains)

Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP)

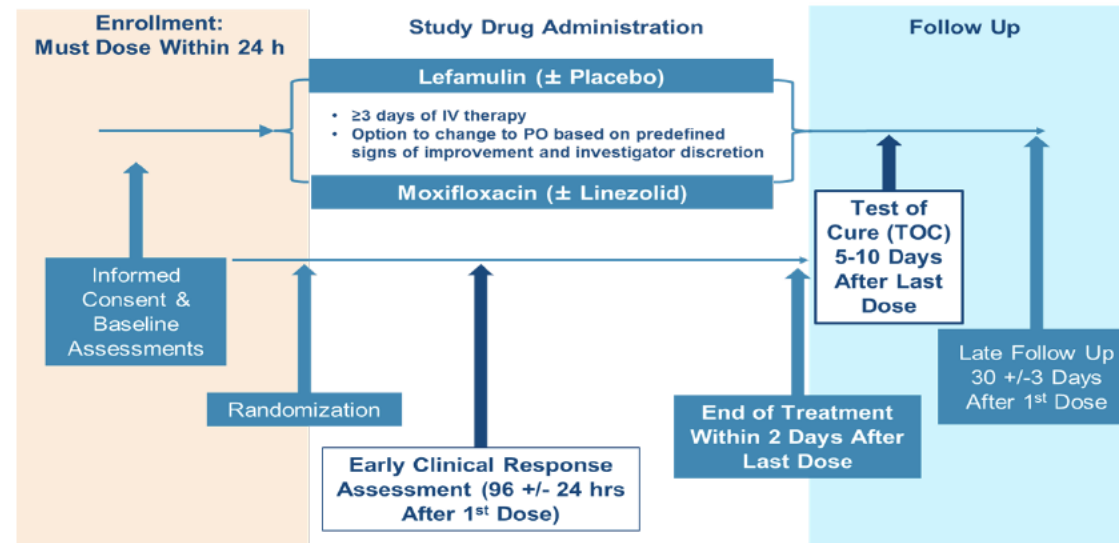
Overview of Phase 3 CABP Trials

LEAP 1 (IV to Oral) Trial

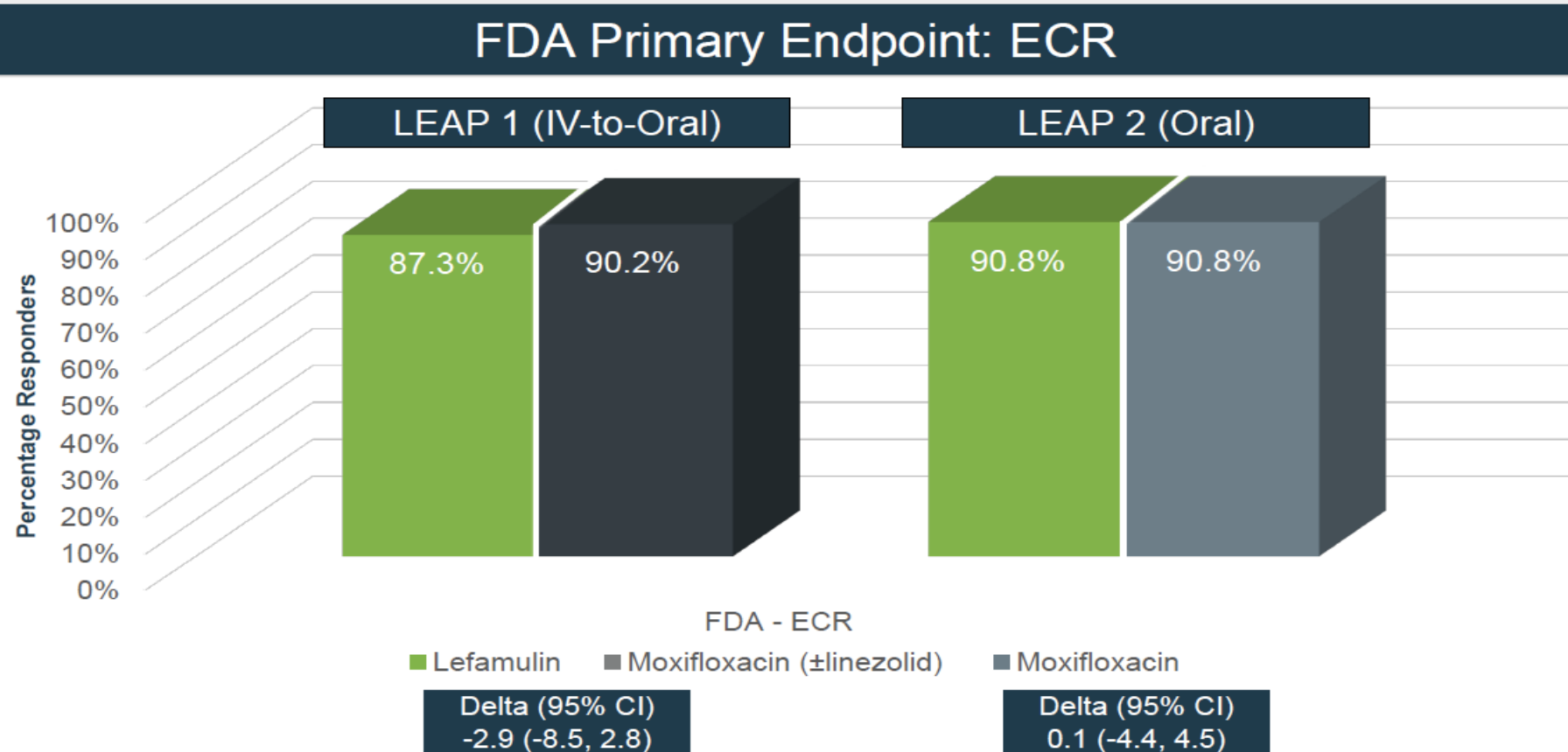
- ~550 adult patients with PORT Risk Class $\geq$ III (moderate to severe)
- 1:1 randomization: lefamulin vs. moxifloxacin $\pm$ linezolid
- Rx for 7 days (10 days for MRSA)
- PORT Risk Class III vs. IV and V
 - $\geq$ 25% of patients will have a PORT risk class of IV or V
- Special Protocol Assessment with FDA

LEAP 2 (Oral) Trial

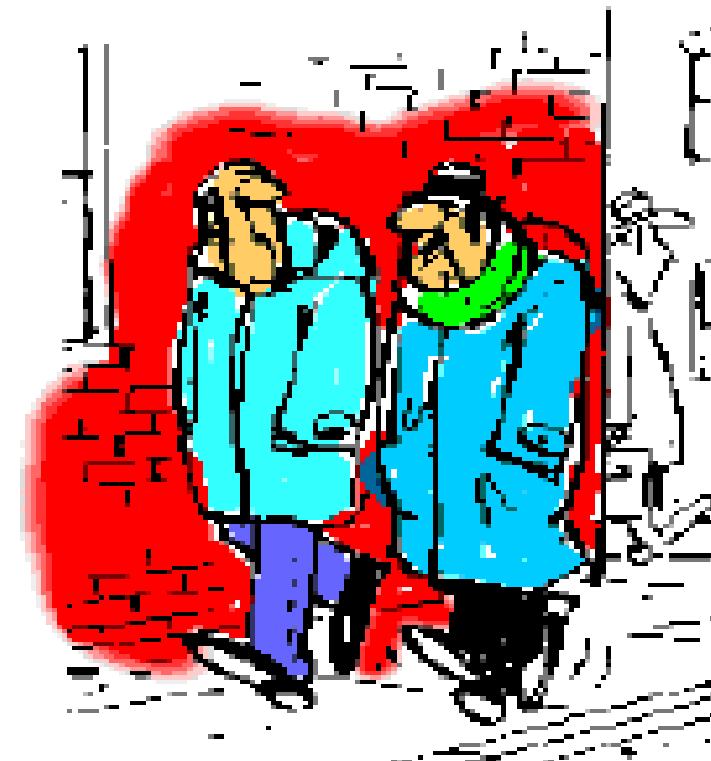
- ~740 adult patients with PORT Risk Class II-IV (moderate)
- 1:1 randomization: lefamulin vs. moxifloxacin
- 5 days lefamulin / 7 days moxifloxacin
- PORT Risk Class II vs. III and IV
 - $\geq$ 50% of patients will have a PORT risk class of III or IV



Αποτελέσματα



ECR = Early Clinical Response



"I'm so full of antibiotics,
every time I sneeze, I
cure somebody."

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ