

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Nombre: **CEFDITORENO PIVOXIL**

Forma farmacéutica solicitada

Comprimidos recubiertos para administración por vía oral. Existen comprimidos recubiertos de 200 mg de cefditoren (correspondientes a 245,1 mg de cefditoren pivoxilo) y de 400 (490,2 mg de cefditoren pivoxilo).

Los comprimidos tienen como excipiente caseinato de sodio (proteína láctea).

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Meiact®

Fabricante: **TEDEC MEIJI FARMA**

Nombre comercial: Spectracef®

Fabricante: **GLAXO SMITHKLINE**

Nombre comercial: Telo®

Fabricante: **URIACH**

Presentaciones: (1)

| Presentaciones | Vía | CN. |
|--|------|---------|
| MEIACT (200 MG 20 COMPRIMIDOS RECUB PELICULA) | Oral | 8334346 |
| MEIACT (200 MG 500 COMPRIMIDOS RECUB PELICULA) | Oral | 6360682 |
| MEIACT (400 MG 10 COMPRIMIDOS RECUB PELICULA) | Oral | 8412471 |
| MEIACT (400 MG 500 COMPRIMIDOS RECUB PELICULA) | Oral | 6374399 |
| SPECTRACEF (200 MG 20 COMPR CUBIERTA PELICULAR) | Oral | 8331291 |
| SPECTRACEF (200 MG 500 COMPR CUBIERTA PELICULAR) | Oral | 6360439 |
| SPECTRACEF (400 MG 10 COMPR CUBIERTA PELICULAR) | Oral | 8410316 |
| SPECTRACEF (400 MG 500 COMPR CUBIERTA PELICULAR) | Oral | 6374214 |
| TELO (200 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) | Oral | 8337156 |
| TELO (200 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) | Oral | 6360842 |
| TELO (400 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) | Oral | 8410491 |
| TELO (400 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) | Oral | 6374139 |

Indicación para la que se solicita

Para las aprobadas oficialmente en España (ver apartado “indicaciones”) y recogidas en las fichas técnicas de cefditoren. Se solicita en especial para el tratamiento de pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada.

Fecha de elaboración del informe

Marzo 2006.

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética (2)

Grupo terapéutico: J01DD. CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN.

Descripción farmacológica: (2)

Cefalosporina oral de tercera generación comercializada en forma de profármaco: cefditoren pivoxilo, que tras su absorción digestiva es rápidamente hidrolizado por las esterasas plasmáticas dando lugar al cefditoren.

El cefditoren inhibe la síntesis y reparación de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), lo que origina la lisis celular de la bacteria y como consecuencia su muerte celular.

Posología: (2)

La posología esta en función de la patología, su gravedad, estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados.

En adultos y niños mayores de 12 años:

- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg/12 horas (10 días).
- Faringoamigdalitis aguda: 200 mg/12 horas (10 días).
- Sinusitis maxilar aguda: 200 mg/12 horas (10 días).
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg/12 horas (5 días).
- Neumonía adquirida en la comunidad: 200 mg/12 horas durante 14 días. En casos graves se recomienda una dosis de 400 mg/12 horas (14 días).

Niños menores de 12 años:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años.

Ancianos:

En pacientes ancianos no es necesario ajustar la dosis excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal.

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal moderada** (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) → se recomienda no superar la dosis de 200 mg/12 horas.
- **Insuficiencia renal grave** (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) → la dosis máxima diaria no debe superar la dosis total de 200 mg.

No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:

- **Insuficiencia hepática leve o moderada** no es necesario ajustar la dosis.
- **Insuficiencia hepática grave** no se dispone de datos suficientes para hacer una recomendación de dosis.

Los comprimidos se deben ingerir enteros junto con gran cantidad de agua y ser administrados con las comidas.

Farmacocinética: (2)

- *Absorción:* Después de su administración oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal donde es hidrolizado por las esterasas intestinales a su forma activa, cefditoren, que se absorbe con una biodisponibilidad del 15-20%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de aproximadamente 2,5 horas (dosis múltiples).

Su biodisponibilidad mejora cuando se administra con alimentos siendo la Cmax y el AUC un 50% y un 70% superiores, aproximadamente respecto a los valores en ayunas.

La administración de antiácidos puede disminuir su absorción.

- *Distribución:* La unión del cefditoren a proteínas plasmáticas es de un 88%. Se distribuye ampliamente por el organismo, con una penetración en la mucosa bronquial y en la secreción bronquial del 60 y el 20% de las concentraciones plasmáticas.

- *Metabolismo:* Se metaboliza parcialmente en el hígado con formación de metabolitos sin actividad antimicrobiana.

- *Eliminación:* Se elimina mayoritariamente por vía renal, aproximadamente un 18% en forma inalterada.

La vida media de eliminación del cefditoren es de aproximadamente de 1 a 1,5 horas, llegando a alcanzar valores de hasta 4.7 h en insuficiencia renal grave.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- *Insuficiencia renal:* Cefditoren se elimina por vía renal, aumentando significativamente la exposición del fármaco en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada. Se requiere un ajuste de dosis o del intervalo en todo paciente con un aclaramiento de creatinina (ClCr) < 50 ml/min.

| Dosis máxima recomendada | Aclaramiento de creatinina (ml/min) | | |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------|
| | ≥ 50 | 30-49 | 15-29 |
| | No es necesario un ajuste | Máximo: 200 mg/ 12 h | 200 mg/ 24 h |

No hay estudios en pacientes sometidos a diálisis y no se puede recomendar ninguna pauta.

- *Insuficiencia hepática*: No hay diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del cefditoren en pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada respecto a los pacientes sanos. No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- *Ancianos*: En comparación con los adultos jóvenes los niveles plasmáticos de cefditoren son algo mayores en los sujetos de más de 65 años. La Cmax y el AUC están aumentadas en aproximadamente un 26% y un 33% respectivamente. Sin embargo, no son necesarios ajustes de dosis excepto en insuficiencia hepática o renal avanzada.

- *Sexo*: La farmacocinética de cefditoren pivoxilo no presenta diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos: (2-4)

El Cefditoren pivoxilo es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, que se presenta como un profármaco, cuya absorción oral se ve potenciada por la presencia de un grupo pivaloiloximetileno esterificando al grupo carboxilo de la posición 2 de la molécula de cefditoren, que es la cefalosporina responsable de la actividad antibiótica. Tras su administración oral el cefditoren pivoxilo se absorbe primordialmente en la porción superior del intestino delgado, en donde el enlace éster por acción de una estearasa es hidrolizado liberando la molécula de cefditoren que se distribuye por la circulación sanguínea.

El cefditoren muestra actividad antibiótica frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas y es estable frente a diversas betalactamasas. Ejerce su acción antibacteriana mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs).

Espectro antimicrobiano (Actividad in vitro):

- Los estudios in vitro realizados en Europa, Japón y EEUU han demostrado que cefditoren es activo frente a:
 - Microorganismos aeróbicos gram positivos: Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus sensibles a meticilina.
 - Microorganismos aeróbicos gram negativos: Haemophilus influenzae (incluyendo cepas productoras de betalactamasas), Haemophilus parainfluenzae (incluyendo cepas productoras de betalactamasas), Moraxella catarrhalis.
 - Anaerobios: Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp.
- Gérmenes resistentes:
 - Microorganismos aeróbicos gram positivos: Enterococcus spp. Staphylococcus aureus resistente a meticilina.
 - Microorganismos aeróbicos gram negativos: Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa.
 - Anaerobios: Grupo Bacteroides fragilis, Clostridium difficile.
 - Otros: Chlamydia spp., Mycoplasma spp, Legionella spp.

El mecanismo de resistencia mas frecuente al cefditoreno es la producción de lactamasas de espectro extendido mediadas por plásmidos.

Indicaciones: (2)

El cefditoren pivoxilo está aprobado en mayores de 12 años para el tratamiento de:

- Faringoamigdalitis aguda
- Sinusitis maxilar aguda.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), leve a moderada.
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis.

Contraindicaciones: (2)

- Hipersensibilidad a cefditoreno u otra cefalosporina o a alguno de los excipientes del comprimido.
- Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico.
- Pacientes con deficiencia primaria de carnitina.
- Pacientes con hipersensibilidad a la caseína o a los derivados lácteos. Los comprimidos contienen como excipiente caseinato de sodio (proteína láctea).

Advertencias y precauciones especiales de empleo: (2)

Generales:

- Solicitar información sobre posibles reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico, antes de iniciar el tratamiento.
- Se ha detectado diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoren. Suspender si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o sanguinolenta, instaurando tratamiento sintomático adecuado.
- Molestias gastrointestinales, en particular colitis.
- Tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa...): estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad.
- El uso prolongado de cefditoren puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos resistentes al fármaco, como *Enterococci* y *Candida* spp.
- Las cefalosporinas pueden disminuir la actividad de protrombina en pacientes con insuficiencia hepática o renal o con terapia anticoagulante. Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina.

Función renal: El cefditoren se elimina principalmente, por el riñón por lo que en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave la concentración y duración de la exposición al cefditoren se ve incrementada; en este grupo de pacientes será necesario ajustar la dosis total diaria para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones.

Embarazo y lactancia: Categoría B de la FDA. No se dispone de datos clínicos de cefditoren pivoxilo en mujeres embarazadas. Aunque los estudios en animales no indican que se produzcan efectos embriotóxicos o teratógenos, no debe administrarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto. Se desconoce si el fármaco se excreta por leche materna por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

Tratamiento estándar actual

Neumonía

- En pacientes sin factores de riesgo con sospecha de neumonía con neumococo como primera elección utilizar: Amoxicilina (1g/8h, 8-10 días) o Cefuroxima (1gr/12 horas, 8-10 días).
- En pacientes alérgicos a betalactámicos: Levofloxacino (500mg/24h) o Moxifloxacino (400mg/24h), 7 días.
- En paciente con sospecha de neumonía por gérmenes atípicos, utilizar: Macrólidos (Claritromicina 500mg/12h, 14-21 días o Azitromicina 500mg/24 horas, 5 días).

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (5)

La exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está provocada, en la mayoría de los casos, por infecciones de tipo bacteriano. Los gérmenes comúnmente implicados son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

TABLA I
Clasificación de las exacerbaciones de la EPOC en relación con los microorganismos más probables

| Grupo | Definición | Características | Mecanismos más probables |
|-------|--|--|--|
| I | EPOC leve en pacientes < 65 años y sin comorbilidad | | <i>H. Influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> |
| IIa | EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> | ≤ 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año | Como grupo I + enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. Coli</i>) |
| IIb | EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> | > 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año | Como grupo IIa <i>P. aeruginosa</i> |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Modificada de Álvarez F et al².

TABLA II
Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de la EPOC

| Grupo | | Tratamiento oral | Tratamiento parenteral |
|-------|--|--|--|
| I | EPOC leve en pacientes < 65 años y sin comorbilidad | Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, moxifloxacino, azitromicina, telitronicina | |
| IIa | EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> | Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, moxifloxacino, telitronicina | Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, cefalosporina de tercera o cuarta generación |
| IIb | EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino o levofloxacino (tratamiento elegido según el antibiograma) | Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Modificada de Álvarez F et al².

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

La eficacia y seguridad del cefditoren pivoxilo oral se ha probado en diversos ensayos clínicos, en pacientes mayores de 12 años para las diferentes indicaciones del fármaco. En estos ensayos se evaluó tanto la curación clínica como la erradicación bacteriológica. La curación clínica se definió como la resolución de signos y síntomas previos al tratamiento o la mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.

a) Faringoamigdalitis aguda

La eficacia del cefditoren pivoxilo 200 mg dos veces al día durante 5-10 días, en pacientes con faringoamigdalitis aguda, ha sido evaluada en dos ensayos clínicos multicéntricos randomizados, doble ciego (EEUU) o sin enmascaramiento (Europa).

- En el estudio americano se incluyeron pacientes con faringoamigdalitis provocada por infección con *Streptococcus pyogenes*.
- En el estudio europeo fueron incluidos pacientes con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis independientemente del microorganismo responsable. Los patógenos aislados fueron *Streptococcus pyogenes* y estreptococos del grupo C y G.

En ambos estudios se evaluó la eficacia clínica del cefditoren 200 mg/12h frente a la fenoxipenicilina 250 mg/6h (10 días). La eficacia clínica fue similar en ambos grupos, sin embargo la erradicación bacteriana fue ligeramente superior para el grupo tratado con cefditoren (90,4% vs 82,7%; $p < 0,05$). (6)

No se ha estudiado la eficacia del cefditoren en la prevención de la fiebre reumática provocada por *Streptococcus pyogenes* (principal objetivo del tratamiento de la faringoamigdalitis). Solo la penicilina intramuscular ha demostrado ser efectiva en la prevención de esta patología (4,7).

La elección de un antibiótico de amplio espectro para tratar esta patología aumentaría la probabilidad de inducir resistencias (7).

b) Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos

Se ha evaluado la eficacia del cefditoren pivoxilo para esta indicación en dos ensayos (8) clínicos multicéntricos, randomizados, doble ciego en los que se incluyeron pacientes mayores de 12 años con infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos (celulitis, quistes subcutáneos o heridas infectadas ...). Ambos estudios se llevaron a cabo en EEUU, eran de diseño idéntico y se publicaron de forma conjunta:

- 1^{er} Ensayo: Se comparó la eficacia del cefditoren, a dosis de 200 y 400 mg administradas dos veces al día (10 días), en el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel frente a la cefuroxima axetilo 250 mg/12h (10 días). En los resultados del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio, obteniendo tasas de curación clínica del 84% en los dos grupos de pacientes tratados con cefditoren y del 88% en el grupo tratado con cefuroxima.

En la erradicación bacteriológica sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de una mayor tasa de erradicación en el grupo tratado con cefuroxima (89%) frente a un 81% en los pacientes tratados con 200 mg/12h de cefditoren y un 85% en la rama de 400 mg/12h de cefditoren ($p < 0,05$).

- En un segundo ensayo se analizó para estas mismas indicaciones la eficacia de cefditoren 200 y 400 mg cada 12 horas frente a cefadroxilo 500 mg/12h, durante 10 días. Se obtuvo una tasa de curación clínica del 85% en aquellos pacientes tratados con cefditoren 200 mg, 81% en el grupo tratado con cefditoren 400 mg y del 85% para el grupo tratado con cefadroxilo. La tasa de erradicación bacteriológica fue estadísticamente superior en los grupos tratados con cefditoren 200 y 400 mg (87% y 82% respectivamente) frente al grupo tratado con cefadroxilo (77%).

La tasa de abandono fue superior en los pacientes tratados con cefditoren a dosis de 400 mg dos veces al día (5%) respecto a los grupos de pacientes tratados con cefditoren 200 mg/12h, cefuroxima y cefadroxil en los que se obtuvieron tasas de abandono del 2%, 2% y 3% respectivamente.

c) **Sinusitis maxilar aguda** (6,9):

Se ha evaluado la eficacia del cefditoren pivoxilo en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, en pacientes con sinusitis maxilar aguda confirmada radiológicamente.

- Estudio estadounidense (publicado parcialmente como abstract) → Estudio doble ciego en pacientes de mayores de 12 años de edad en el que se compara la actividad del cefditoren a dosis de 200 y 400 mg dos veces al día frente a amoxicilina/ ácido clavulánico 875mg/125mg cada 12 horas. Los porcentajes de curación en los tres grupos del estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas.
- Estudio europeo (no publicado) → Estudio simple ciego en pacientes de más de 18 años. Se compara la eficacia del cefditoren 200 mg/12h frente a cefuroxima 250 mg/12 h, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en las tasas de curación, aunque sí en la erradicación bacteriológica, no pudiéndose demostrar la hipótesis de no inferioridad de cefditoren frente a cefuroxima, principalmente debido a las bajas tasas de erradicación de *Staphylococcus aureus*.

d) **Neumonía adquirida en la comunidad leve y moderada**

La eficacia del cefditoren pivoxilo, para esta indicación ha sido evaluada en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego o simple ciego en pacientes mayores de 12 años diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada confirmada radiológicamente. En estos ensayos se compararon regímenes de 14 días de cefditoren pivoxilo 200 ó 400 mg dos veces al día con amoxicilina clavulánico 875/125 cada 12 horas o cefpodoxima proxetilo 200 mg dos veces al día (6).

Como recogen las tablas 1 y 2 los porcentajes de curación clínica a los 7-14 días de tratamiento fueron similares en los cuatro regímenes de tratamiento (diferencias no significativas). El porcentaje de erradicación bacteriana fue ligeramente inferior en el grupo tratado con cefditoren a dosis de 200 mg dos veces al día. Hay que destacar que la **dosis de amoxicilina clavulánico utilizada** en el estudio es **inferior a la dosis recomendada** para el tratamiento de esta patología, siendo la pauta recomendada amoxicilina 1000 mg o amoxicilina clavulánico 875/125 mg cada 8 horas (10-12).

Tabla 1. Evaluación de la eficacia del cefditoren vs amoxicilina clavulánico (13).

| | Curación clínica | Erradicación bacteriana |
|--|------------------|-------------------------|
| Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 h (14 días) | 86,5% | 77,3% |
| Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 h (14 días) | 86,8% | 81,3% |
| Amoxicilina clavulánico 875/125 cada 12 h. (14 días) | 87,8% | 79,8% |

Tabla 2. . Evaluación de la eficacia del cefditoren vs cefpodoxima proxetilo (14).

| | Curación clínica | Erradicación bacteriana |
|---|------------------|-------------------------|
| Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 h (14 días) | 88,4% | 80,0% |
| Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 h (14 días) | 87,2% | 85,7% |
| Cefpodoxima proxetilo 200 mg/12 h (14 días) | 90,4% | 91,7% |

A partir de estos datos no se puede afirmar que la dosis de cefditoren de 400 mg presente una eficacia superior a la de 200 mg.

e) Exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC)

Se han publicado dos ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia del cefditoren en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica:

1. Estudio doble ciego llevado a cabo en EEUU en el que se comparó la eficacia del cefditoren a dosis de 200 y 400 mg dos veces al día frente a cefuroxima 250 mg cada 12 horas, durante 10 días en pacientes mayores de 12 años con EABC. En la tabla 3 en la que se recoge los datos del estudio, se puede observar cómo no hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de curación clínica y de erradicación bacteriana entre los tres regímenes de tratamiento. (15)

Tabla 3. Evaluación de la eficacia del cefditoren vs cefuroxima.

| | Curación clínica | Erradicación bacteriana |
|---|------------------|-------------------------|
| Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 h (10 días) | 82,0% | 72,6% |
| Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 h (10 días) | 86,2% | 77,3% |
| Cefuroxima 250 mg/12 h (10 días) | 79,1% | 71,8% |

2. Estudio de EEUU en el que se evaluó la eficacia del tratamiento durante 10 días con cefditoren pivoxilo 200 ó 400 mg dos veces al día versus claritromicina 500mg/12h. Los datos obtenidos en este estudio vienen recogidos en la tabla 4. (6,16)

Tabla 4. Evaluación de la eficacia del cefditoren vs claritromicina.

| | Curación clínica | Erradicación bacteriana |
|---|------------------|-------------------------|
| Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 h (10 días) | 80,8% | 72,7% |
| Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 h (10 días) | 78,1% | 70,3% |
| Claritromicina 500 mg/12 h (10 días) | 83,4% | 73,6% |

Las tablas 3 y 4 muestran cómo la eficacia clínica y la erradicación bacteriana obtenida en todos los grupos de tratamiento son similares. Sin embargo, cabe resaltar que la dosis y duración de tratamiento con cefditoren para esta indicación son superiores a los especificados en la ficha técnica europea (200 mg/12h, 5 días), aunque la FDA recomienda dosis superiores (400 mg/12h, 10 días).

El cefditoren puede inducir **resistencias en gérmenes Gram (-) aerobios** (patógenos habituales en la reagudización del EPOC) por inducción de enzimas cromosómicas bacterianas que hidrolizan el antimicrobiano; por ello el cefditoren no se puede usar en casos graves de EABC en los que se sospeche una infección por Pseudomonas. (2)

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: (2,4)

En los ensayos clínicos aproximadamente 6000 pacientes recibieron cefditoren en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes descritas con cefditoren pivoxilo fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg. Al igual que ocurre con casi todos los antibióticos, se ha descrito colitis pseudomembranosa con cefditoren pivoxilo. En los pacientes que presentan diarrea durante el tratamiento debe considerarse un posible sobrecrecimiento de Clostridium difficile. La cefalea, las náuseas, el dolor abdominal, la dispepsia y la candidiasis vaginal son acontecimientos adversos habituales en los tratamientos con cefditoren (1-10%).

También se han observado variaciones en los datos analíticos en al menos un 1% de los pacientes que habían recibido cefditoren en los distintos ensayos clínicos: hematuria (3,0 y 3,1%), elevación de las concentraciones de leucocitos en orina (2,3% y 2,3%), disminución del hematocrito (2,1% y 2,2%) y elevación de las concentraciones de glucosa (1,8% y 1,1%)

Interacciones: (2)

- ❖ **Antiácidos:** No se recomienda la administración simultánea de cefditoren pivoxilo con antiácidos que contengan hidróxido de magnesio o aluminio porque al disminuir el pH gástrico disminuyen la absorción del cefditoren. Se debe espaciar dos horas entre la administración del antiácido y del cefditoren.
- ❖ **Antagonistas de los receptores H2:** la administración simultánea de cefditoren con antagonistas de los receptores H2 disminuye la absorción de este fármaco, por lo que no se recomienda su uso concomitante.
- ❖ **Probenecid:** La administración de cefditoren pivoxilo con probenecid reduce la excreción renal de cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la Cmax del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación.

5. COSTE

Evaluación económica:

Se ha calculado el coste por tratamiento considerando el número de comprimidos necesarios para la totalidad de los días de tratamiento y se ha comparado con el coste de los tratamiento de referencia para cada patología.

Para determinar el precio de cada comprimido se ha tenido en cuenta el PVL de los envases clínicos porque en la solicitud del cefditoren a la Comisión de Farmacia y Farmacoterapéutica se especifica que el principal interés de la inclusión del fármaco es su utilización en el ámbito hospitalario.

| Indicaciones | Cefditoren pivoxilo | Amoxicilina | Amoxicilina clavulánico | Cefuroxima | Levofloxacino | Claritromicina | Eritromicina | Fenoximetilpenicilina (Penicilina V) NF | Cloxacilina |
|---|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------|
| Neumonía adquirida en la comunidad leve | 200mg/12h 14 días 32,76 € | 1g/8h 10 días 6,6 € | 875g/125 mg /8h 10 días 12 € | 1000 g/12h * 8 días 43,84 € | 500 mg/24h 10 días 26,7 € | 500 mg/12h 10 días 17,2 € | 500 mg/6h 10 días 6,4 € | | |
| Neumonía adquirida en la comunidad moderada | 400mg/12h 14 días 65,77 € | 1g/8h 14 días 9,24 € | 875g/125 mg /8h 14 días 16,8 € | 1000 g/12h * 10 días 54,80 € | 500 mg/24h 14 días 37,38 € | 500 mg/12h 14 días 24,04 € | 500 mg/6h 14 días 8,96 € | | |
| EABC | 200mg/12h 5 días 11,7 € | 500mg/8h 10 días 3,3 € | 500g/125 mg /8h 10 días 9 € | 250mg/12h 10 días 27,4 € | | 250mg/12h 10 días 10,4 € | 500 mg/6h 10 días 6,4 € | | |
| Faringoamigdalitis aguda | 200mg/12h 10 días 23,4 € | 500mg/8h 10 días 3,3 € | | | | | | | |
| Sinusitis maxilar aguda | 200mg/12h 10 días 23,4 € | 500mg/8h 10 días 3,3 € | 500g/125 mg /8h 10 días 9 € | 250mg/12h 10 días 27,4 € | | 250mg/12h 10 días 10,4 € | 500 mg/6h 10 días 6,4 € | 250mg/6h 10 días 10,12 € (4) | |
| Infecciones no complicadas de la piel | 200mg/12h 10 días 23,4 € | | | | | | | | 500mg/6h 10 días 4,4 € |

Todos los precios están calculados respecto al PVL.

NF: Principio activo no incluido en la GFT del Área 4.

*Dosis utilizada en pacientes sin factores de riesgo con sospecha de neumonía por neumococo (11).

6. VALORACIÓN

-Eficacia (4,6,8,9,13-16) :

El cefditoren es una cefalosporina oral de amplio espectro antibacteriano, con un perfil similar a las cefalosporinas de tercera generación como cefixima, cefpodoxima proxetilo y ceftibuteno ya disponibles en nuestro país.

- Neumonía adquirida en la Comunidad: En los estudios comparativos publicados frente a amoxicilina/clavulánico y cefpodoxima proxetilo, los índices de curación clínica fueron similares. Cabe destacar que la dosis de amoxicilina/clavulánico utilizada era baja para superar las CMI de las cepas con resistencia intermedia a la penicilina de *S. pneumoniae*. La tasa de erradicación bacteriológica de cefditoren fue inferior a cefpodoxima. No se ha comparado frente a ningún macrólido para esta indicación. Con los datos disponibles no puede afirmarse que la dosis de 400 mg de cefditoren sea más eficaz que la de 200 mg.
- Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica: cefditoren ha presentado una eficacia similar a cefuroxima y claritromicina. Cabe tener en cuenta que en los ensayos publicados, la duración de los tratamientos ha sido de 10 días y no de 5 días como viene recogido en la ficha técnica.
- Faringoamigdalitis aguda: ha presentado una curación clínica similar a fenoximetilpenicilina, en cambio, la erradicación bacteriológica fue ligeramente superior con cefditoren. Cefditoren no se ha estudiado en la prevención de la fiebre reumática provocada por *Streptococcus pyogenes*. La elección de un antibiótico de amplio espectro para tratar esta patología aumentaría la probabilidad de inducir resistencias.

- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos: presentó una eficacia similar a cefuroxima y cefadroxilo. No se ha comparado frete a cloxacilina que es el tratamiento de elección en estas patologías.
- Sinusitis maxilar aguda: no hay ningún estudio publicado de forma completa. Con los datos disponibles, eficacia similar a amoxicilina/clavulánico y cefuroxima.

-Seguridad:

Cefditoren es un fármaco generalmente bien tolerado. En los ensayos clínico con cefditoren 200 ó 400 mg cada 12 horas, los acontecimientos adversos que tuvieron lugar fueron de naturaleza leve o moderada y se resolvieron sin tratamiento adicional. En estos estudios, aproximadamente el 24% de los pacientes experimentaron algún acontecimiento adverso, siendo el más frecuente molestias de tipo gastrointestinal. La tasa de abandono por efectos adversos fue del 2,6%. (2) En el ensayo clínico en que se comparó la eficacia del cefditoren a dosis de 200 y 400 mg cada 12 horas frente a la cefuroxima y el cefadroxil para el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, la tasa de abandono fue superior en los pacientes tratados con cefditoren a dosis de 400 mg dos veces al día (5%) respecto a los grupos de pacientes tratados con cefditoren 200 mg/12h, cefuroxima y cefadroxil en los que se obtuvieron tasas de abandono del 2%, 2% y 3% respectivamente.

-Coste: La adquisición de cefditoren resulta bastante más costosa que los tratamientos de referencia utilizados actualmente (salvo cefuroxima a altas dosis).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cefditoren. Portal de farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. www.portalfarma.com (febrero 2006)
2. Ficha técnica Cefditoren de pivoxilo: Meiaact®, Spectracef®, Telo®. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. www.sinaem.agemed.es. Fecha de acceso 04/03/2006.
3. Dr. F. Soriano García. Información técnica del Cefditoren pivoxilo. Documentación microbiológica. Febrero 2004.
4. Informe de evaluación de Cefditoren pivoxilo. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/Cefditoren_c.pdf. Fecha de acceso 27/03/2006.
5. Ruiz Manzano J. Tratamiento de la infección en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión de las guías internacionales y nacionales. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Supl 3):26-9.
6. Wellington K, Curran MP. Cefditoren Pivoxil: A review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2004; 64(22): 2597-2618.
7. Fernando Álvez González. Faringoamigdalitis aguda. Protocolo de la Asociación Española de Pediatría. <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>. Fecha de acceso 19/03/2006.
8. Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, Hom R. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 o 400 mg bid with either cefuroxime 250 mg bid or cefadroxil 500 mg bid for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. Clin Ther

- 2002, 24(7): 1134-1147.
9. Chow J, Russell M, Volk S, Chou C. Efficacy of cefditoren pivoxil (CRTR) vs amoxicillin/clavulanate (AMX/CLV) in acute maxillary sinusitis (AMS) [abstract nº 835] 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000 Sep 17-20; Toronto, 495.
 10. Álvarez Martínez C J. Neumonía adquirida en la comunidad. Fundamentos del tratamiento. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2003;1:1-10. Disponible en [http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/vol27_neumonia.pdf]
 11. Bembibre Vázquez L, Lamelo Alfonsín F. Neumonía adquirida en la comunidad. Guías Clínicas de Atención Primaria. Disponible en [<http://www.fisterra.com/guias2/index.asp>]. Fecha de acceso 25 de Marzo de 2006.
 12. Dorca Sargatal J, Bello Dronda S, Blanquer Olivas J M, De Celis Valeri M R, Molinos Martín L, Torres Matí. A, Verano Rodríguez A, Zalacaín Jorge R. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. [Internet]. Recomendaciones SEPAR. Disponible en [<http://www.separ.es/publicaciones/recomendaciones/rec08.pdf>]. Fecha de acceso 25 de Marzo de 2006.
 13. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/ clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. Clin Ther. 2002 Nov;24(11):1854-70.
 14. Van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia. Results of a multicenter prospective, randomized, double-blind study Clin Ther. 2002;24(11):1840-53.
 15. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxima for AECB. J Respir Dis 2001, 22 (Suppl 8): S-69-74.
 16. Tucker R, Rhudy J, Hunt B, Cyganowski M. Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) [Abstract no 836 + poster] 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, Sep 17-20. Toronto Page 495.

Realizado por:

Covadonga Pérez Menéndez-C onde. Esther Gómez de Salazar.
Servicio de Farmacia. Hospital Ramon y Cajal..

Fecha: marzo 2006