

## INFORME ESTÀNDARD

### CEFDITORÈN PIVOXIL

Nom comercial: Meiact <sup>®</sup> , Spectracef <sup>®</sup> , Telo <sup>®</sup> .	Laboratori fabricant: Tedec-Meiji Farma SA., Glaxo Smithkline, Uriach
Composició: CEFDITORÈN PIVOXIL 200 mg i 400 mg.	Fàrmacs comparadors: amoxicil·lina, amoxicil·lina – àcid clavulànic, penicil·lina V, eritromicina.
Avaluació del CANM: No suposa un avenç terapèutic.	Data de la revisió: abril 2006

### RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

#### 1. INDICACIONS APROVADES<sup>1</sup>

Tractament en pacients majors de 12 anys de: faringoamigdalitis aguda, sinusitis maxil·lar aguda, exacerbació aguda de bronquitis crònica, pneumònia adquirida en la comunitat de lleu a moderada i infeccions no complicades de la pell i teixits tous, com ara cel·lulitis, ferides infectades, abscessos, fol·liculitis, impetigen i furoncolosi.

#### 2. MECANISME D'ACCIÓ

És una nova cefalosporina oral d'ampli espectre antibacterià amb activitat respecte de bacteris productors de beta-lactamases<sup>1,2,3</sup> i un perfil similar a les cefalosporines de tercera generació com són cefixima, cefpodoxima proxetil i ceftibutèn, ja disponibles al nostre país. Actua inhibint la síntesi de la paret bacteriana a causa de la seva afinitat per les proteïnes fixadores de penicil·lina (PBP)<sup>1</sup>.

#### 3. PROPIETATS FARMACOCINÈTIQUES<sup>1,2</sup>

Després de l'administració oral, el cefditorèn pivoxil (profàrmac) és absorbit en el tracte gastrointestinal per difusió passiva i és hidrolitzat completament per les esterases intestinals a cefditorèn (*molècula activa*) i pivolat. La biodisponibilitat absoluta del cefditorèn en dejú és del 15 %-20 %, en canvi, en presència d'aliments pot arribar fins a un 50 %-70 % dels valors en dejú. El temps mitjà per assolir la concentració màxima (temps màx. mitjà) és d'1,5 h a 3 h després de l'administració de dosis múltiples.

La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és d'aproximadament un 88 %. Es distribueix àmpliament i penetra en la mucosa bronquial, el fluid de revestiment epitelial, les butllofes cutànies i el teixit amigdalí.

Després de l'administració de dosis múltiples, els paràmetres farmacocinètics van ser similars als obtinguts després de l'administració d'una dosi única, sense que s'hagi detectat acumulació.

La metabolització de cefditorèn és molt baixa i s'elimina principalment pel ronyó. Un 18 % -22 % del fàrmac s'elimina de manera inalterada a través de l'orina. La semivida d'eliminació ( $t_{1/2}$ ) és d'1 h a 1,5 h.

La fracció no absorbida de cefditorèn s'elimina en els excrements, en forma de metabòlits inactius. La porció de pivolat s'elimina per via renal (99 %) com a pivaloilcarnitina.

No hi ha diferències de gènere quant a la farmacocinètica de cefditorèn.

#### 4. POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ <sup>1</sup>

- Faringoamigdalitis aguda: 200 mg cada 12 h (10 dies)
- Sinusitis maxil·lar aguda: 200 mg cada 12 h (10 dies)
- Exacerbació aguda de bronquitis crònica: 200 mg cada 12 h (5 dies)
- Pneumònia adquirida en la comunitat:
  - Lleu: 200 mg cada 12 h (14 dies)
  - Moderada: 400 mg cada 12 h (14 dies)
- Infeccions no complicades de pell i teixits tous: 200 mg cada 12 h (10 dies)

Els comprimits han d'ingerir-se sencers i ser administrats amb els menjars.

#### 5. ESPECTRE ANTIMICROBIÀ (activitat in vitro) <sup>1,2,3</sup>

##### Gèrmens sensibles:

- Microorganismes aeròbics gram positius: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticil·lina.
- Microorganismes aeròbics gram negatiu: *Haemophilus influenzae* (incloent soques productores de beta-lactamases), *Haemophilus parainfluenzae* (incloent soques productores de beta-lactamases), *Moraxella catarrhalis*.
- Anaerobis: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*

##### Gèrmens resistents:

- Microorganismes aeròbics gram positiu: *Enterococcus spp.* *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina.
- Microorganismes aeròbics gram negatiu: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Anaerobis: Grup de *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.
- Altres: *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*

El cefditorèn va mostrar activitat respecte de les soques d'*S. pneumoniae* sensibles o amb una sensibilitat intermèdia a la penicil·lina. Va ser més actiu respecte de les soques resistents a la penicil·lina, que cefuroxima i cefdinir. En els resultats del projecte ARISE realitzat a Espanya, Portugal, Itàlia i Grècia la concentració inhibidora mínima per inhibir el 90 % del creixement (CIM<sub>90</sub>) de cefditorèn (0,5 mg/l) respecte de 877 soques clíniques d'*S. pneumoniae*, de les quals el 16,5 % eren resistents a la penicil·lina, va ser inferior a la dels altres antibiòtics estudiats (cefopodoxima, cefotaxima, amoxicil·lina/àcid clavulànic i levofloxacina)<sup>4</sup>.

Els valors de la CIM<sub>90</sub> de cefditorèn (0,5-1 mg/l) respecte d'*Staphylococcus aureus* sensible a la meticil·lina van ser similars als observats per a la cefuroxima i cefdinir, però inferiors als de cefpodoxima, cefaclor i cefixima.

Els valors de la CIM<sub>90</sub> de cefditorèn (0,015 - 0,03 mg/l) respecte d'*Streptococcus pyogenes* van ser similars als observats per a la cefuroxima i cefdinir.

La rellevància clínica d'aquest avantatge en l'espectre antibacterià no ha estat demostrada.

## 6. EFICÀCIA

L'eficàcia i seguretat del cefditorèn pivoxil oral s'ha provat en diversos assaigs multicèntrics, aleatoritzats, amb cegament doble o simple i amb control actiu, en pacients majors de 12 anys per a les diferents indicacions del fàrmac. En tots aquests assajos es va avaluar tant la curació clínica com la microbiològica.

Els pacients inclosos en els diferents estudis presentaven infeccions d'intensitat de lleu a moderada.

La variable principal que es va utilitzar per avaluar l'eficàcia va ser la taxa de curació clínica en la visita de seguiment als 47 dies o bé als 7-14 dies, en la població conforme al protocol. La curació clínica es va definir com la resolució de signes i símptomes previs al tractament, o la millora sense necessitat d'antibiòtic addicional.

### 6.1 Pneumònia adquirida en la comunitat

Per a aquesta indicació s'han publicat dos assaigs clínics<sup>5, 6</sup>. En un d'ells es van comparar cefditorèn 200 mg cada 12 h, cefditorèn 400 mg cada 12 h respecte d'amoxicil·lina/clavulànic 875 mg/125 mg, cada 12 h, durant 14 dies. L'eficàcia va ser similar en els tres grups de tractament (86,5 %, 86,8 % i 87,8 %; **NS**). L'eradicació bacteriològica va ser similar entre els tres grups. Cal dir que la dosi d'amoxicil·lina emprada en aquest estudi és baixa per superar les CMI de les soques amb resistència intermèdia a la penicil·lina d'*Streptococcus pneumoniae* i que la taxa de soques resistents en aquest estudi és inferior a les del nostre entorn<sup>7</sup>. En l'altre assaig es van comparar les mateixes dosis i pautes de cefditorèn respecte de cefpodoxima proxetil 200 mg cada 12 h, també durant 14 dies. L'eficàcia va ser similar en els tres grups (88,4 %, 87,2 % i 90,4 %; **NS**). L'eradicació bacteriològica va ser més gran en el grup tractat amb cefpodoxima. A partir d'aquestes dades no pot afirmar-se que la dosi de 400 mg de cefditorèn sigui superior a la de 200 mg.

### 6.2 Exacerbació aguda de bronquitis crònica

Per a aquesta indicació, s'han publicat dos assaigs clínics<sup>8, 9</sup>. En un d'ells s'ha comparat cefditorèn 200 mg cada 12 h, cefditorèn 400 mg cada 12 h i cefuroxima 250 mg cada 12 h, durant 10 dies. Les taxes de curació clínica van ser similars en els tres grups (82 %, 86 % i 79 %; **NS**); tampoc va haver-hi diferència entre els tres grups, en l'eradicació bacteriològica. En l'altre assaig clínic es compara la mateixa dosi i pauta de cefditorèn respecte de claritromicina 500 mg, cada 12 h, durant 14 dies. No va haver-hi diferències entre els tres grups en relació amb l'eficàcia (82 %, 78 % i 83 %; **NS**) ni en l'eradicació bacteriològica.

La Food and Drugs Administration recomana per a aquesta indicació la dosi de cefditorèn 400 mg durant 10 dies<sup>10</sup>. En canvi al nostre país la dosi recomanada en la fitxa tècnica és de 200 mg durant 5 dies. Cal tenir en compte que en els assaigs publicats, la durada dels tractaments ha estat de 10 dies.

### **6.3 Faringoamigdalitis aguda**

Per a aquesta indicació, s'ha publicat un assaig clínic<sup>11</sup>. Es va comparar cefditorèn 200 mg cada 12 h respecte de fenoximetilpenicil·lina 250 mg cada 6 h, durant 10 dies. L'eficàcia va ser similar en els dos grups (97 % i 94 %; **NS**), en canvi l'eradicació bacteriana va ser lleugerament superior per al grup tractat amb cefditorèn (93 % i 84 %;  $p=0,025$ ). El cefditorèn no s'ha estudiat en la prevenció de la febre reumàtica provocada per *Streptococcus pyogenes*. Només la penicil·lina intramuscular ha demostrat ser efectiva en la prevenció d'aquesta patologia<sup>10</sup>.

### **6.4 Infeccions no complicades de la pell i dels teixits tous**

Per a aquesta indicació, s'han realitzat dos assaigs clínics que han estat publicats en un únic article<sup>12</sup>. En un d'ells, es va comparar cefditorèn 200 mg cada 12 h i cefditorèn 400 mg cada 12 h, respecte de cefuroxima axetil 250 mg cada 12 h, durant 10 dies. L'eficàcia va ser similar en els tres grups (84 %, 84 % i 88 %; **NS**), mentre que l'eradicació bacteriològica va ser lleugerament superior en el grup tractat amb cefuroxima (81 %, 85 % i 89 %;  $p=0,043$ ). En l'altre, es va comparar cefditorèn a les mateixes dosis i pauta respecte de cefadroxil 500 mg cada 12 h, també durant 10 dies: les taxes de curació clínica van ser similars en els tres grups, en canvi l'eradicació bacteriològica va ser significativament superior en els grups tractats amb cefditorèn.

### **6.5 Sinusitis maxil·lar aguda<sup>2</sup>**

No hi ha cap estudi publicat de manera completa. En un de publicat parcialment com a resum en què es va comparar cefditorèn 200 mg cada 12 h, i ceftidorèn 400 mg cada 12 h respecte d'amoxicil·lina/clavulànic 875 mg/125 mg, cada 12 h, durant 10 dies, s'observà que l'eficàcia va ser similar en els tres grups de tractament, però no es van estudiar els resultats bacteriològics. En canvi, en un estudi dut a terme a Europa i no publicat, es va comparar cefditorèn 200 mg cada 12 h respecte de cefuroxima 250 mg cada 12 h. No es van observar diferències en relació amb les taxes de curació, encara que sí que se'n va observar en l'eradicació bacteriològica. No es van poder demostrar les hipòtesis de no inferioritat del cefditorèn respecte de cefuroxima, principalment a causa de les baixes taxes d'eradicació d'*Staphylococcus aureus*.

## **7. SEGURETAT**

### **Reaccions adverses<sup>1</sup>**

El 24 % dels pacients que han participat en els diversos assaigs clínics fets amb el cefditorèn van comunicar una reacció adversa. En un 2,6 % dels pacients, es va interrompre el tractament.

La reacció adversa més freqüent és la diarrea (> 10 %). Altres reaccions freqüents (1 % - 10 %) han estat cefalees, nàusees, dolor abdominal, candidiasi vaginal, dispèpsia i vòmits.

També s'han observat variacions en els paràmetres de laboratori en almenys un 1 % dels pacients que havien rebut 200 mg i 400 mg de cefditorèn en els diferents assaigs clínics: hematúria (3,0 % i 3,1 %), leucocitúria (2,3 % i 2,5 %), disminució de l'hematòcrit (2,1 % i 2,2 %), increment dels nivells plasmàtics de glucosa (1,8 % i 1,1 %) <sup>2,10</sup>.

### **Contraindicacions** <sup>1,2</sup>

- Hipersensibilitat a cefditorèn o a una altra cefalosporina o a algun dels excipients entre els quals es troba el caseïnat de sodi.
- Al·lèrgia recent o reacció d'hipersensibilitat greu a la penicil·lina o qualsevol altre principi actiu beta-lactàmic.
- De la mateixa manera que altres agents que produeixen pivalat, està contraindicat en els pacients amb dèficit de carnitina.

### **Precaucions** <sup>1,2</sup>

- S'ha detectat diarrea, colitis i colitis pseudomembranosa amb l'ús de cefditorèn. Aquests efectes han de tenir-se en compte en qualsevol pacient que tingui diarrea durant o bé després d'un breu període de tractament.
- L'administració de cefditorèn s'ha de suspendre si durant el tractament apareix diarrea greu o sanguinolenta.
- En pacients amb historial de molèsties gastrointestinals, en particular colitis.
- Les cefalosporines poden provocar un descens de l'activitat de la protrombina en pacients amb insuficiència hepàtica o renal o amb teràpia anticoagulant.
- L'ús prolongat de cefditorèn pot donar lloc al creixement de microorganismes resistents al fàrmac, com són *Enterococcus* i *Candida spp.*
- En pacients que estiguin rebent tractament concomitant amb principis actius nefrotòxics, com ara aminoglucòsids o diürètics potents (com la furosemida), poden tenir un efecte indesitjable sobre la funció renal i s'han associat amb ototoxicitat.

### **Interaccions amb aliments o medicaments** <sup>1,2</sup>

- **Antiàcids** (*hidròxid d'alumini i magnesi*): Quan s'administren simultàniament, disminueix l'absorció de cefditorèn. Es recomana separar l'administració dues h.
- **Antagonistes dels receptors H<sub>2</sub>**: L'administració simultània redueix l'absorció de cefditorèn. No es recomana l'ús concomitant d'aquests fàrmacs.
- **Probenecid**: De la mateixa manera que ocorre amb els beta-lactàmics, redueix l'excreció renal del cefditorèn, i dóna lloc a un augment del 53 % en la semivida d'eliminació.
- No interacciona amb els **anticonceptius orals** que contenen etinilestradiol.

## **Sobredosi<sup>1</sup>**

No s'han descrit casos d'intoxicació amb el producte. En cas de sobredosi haurà de practicar-se un rentat gàstric. El cefditorèn pivoxil pot ser eliminat parcialment a través de l'hemodiàlisi.

## **Utilització en grups especials<sup>1,2</sup>**

- **Embaràs:** No es disposa de dades clíniques de l'administració de cefditorèn durant l'embaràs. Encara que en estudis en rates duts a terme amb cefditorèn, no es van observar efectes embriofetotòxics, a causa de l'absència de dades, l'administració de cefditorèn durant l'embaràs no està recomanada.
- **Lactància:** No es recomana l'administració de cefditorèn durant la lactància, ja que el pas del fàrmac a la llet materna no ha estat estudiat.
- **Nens (< 12 anys):** No hi ha estudis de seguretat i eficàcia per a aquesta població.
- **Ancians (> 65 anys):** No es necessiten ajustaments de dosis, excepte en casos d'insuficiència renal i hepàtica avançada.
- **Insuficiència renal:** No cal un ajust de la dosi en els pacients amb insuficiència renal lleu. En pacients amb insuficiència renal moderada (CLcr 30 a 50 ml/min) la dosi diària total no pot superar els 200 mg/12 h. En pacients amb insuficiència renal greu (CLcr < a 30 ml/min) es recomana una dosi única de 200 mg/dia. No s'ha determinat la dosi en pacients sotmesos a diàlisi.
- **Insuficiència hepàtica:** En pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada no cal ajustar la dosi. En cas d'insuficiència hepàtica greu, no es disposa de dades.

## RESUM DE L'ANÀLISI COMPARADA

### **EFICÀCIA:**

**Pneumònia adquirida en la comunitat:** En els estudis comparatius publicats respecte d'amoxicil·lina clavulànic i cefpodoxima proxetil, les taxes de curació clínica van ser similars. Es pot destacar que la dosi d'amoxicil·lina/clavulànic utilitzada era baixa per superar les CMI de les soques amb resistència intermèdia a la penicil·lina d'*S. pneumoniae*. La taxa d'eradicació bacteriològica del cefditorèn va ser inferior a la cefpodoxima. No s'ha comparat respecte de cap macròlid per a aquesta indicació. Amb les dades disponibles no pot afirmar-se que la dosi de 400 mg de cefditorèn sigui més eficaç que la de 200 mg. En el nostre medi, amoxicil·lina, amoxicil·lina/clavulànic (totes dues en dosis altes), o bé l'eritromicina, segons el tipus de pneumònia, es consideren el tractament d'elecció.

**Exacerbació aguda de bronquitis crònica:** El cefditorèn ha presentat una eficàcia similar a cefuroxima i claritromicina. La Food Drugs Administration recomana per a aquesta indicació la dosi de cefditorèn 400 mg durant 10 dies. En canvi, en el nostre país, la dosi recomanada en la fitxa tècnica és de 200 mg durant 5 dies. S'ha de tenir en compte que, en els assaigs publicats, la durada dels tractaments ha estat de 10 dies. No s'ha comparat respecte d'amoxicil·lina/clavulànic que és el tractament d'elecció.

**Faringoamigdalitis aguda:** Ha presentat una eficàcia clínica similar a la fenoximetilpenicil·lina, en canvi l'eradicació bacteriològica va ser lleugerament superior amb el cefditorèn. El cefditorèn no s'ha estudiat en la prevenció de la febre reumàtica provocada per *Streptococcus pyogenes*. L'elecció d'un antibiòtic d'ampli espectre per tractar aquesta patologia augmentaria la probabilitat d'induir resistències.

**Infeccions no complicades de pell i teixits tous:** Va presentar una eficàcia similar a cefuroxima i cefadroxil. No s'ha comparat respecte de cloxacil·lina que és el tractament de primera línia.

**Sinusitis maxil·lar aguda:** No hi ha cap estudi publicat de manera completa. Amb les dades disponibles, l'eficàcia clínica és similar a amoxicil·lina/clavulànic i cefuroxima.

*CONCLUSIÓ: Eficàcia SIMILAR als seus fàrmacs comparadors per a cada una de les indicacions.*

## SEGURETAT:

Els diversos assaigs clínics duts a terme suggereixen que no hi ha diferències rellevants amb els antibiòtics amb els quals s'ha comparat. La diarrea s'ha presentat un nombre de vegades significativament més gran amb el cefditorèn que amb cefuroxima, cefadroxil, cefpodoxima, claritromicina i fenoximetilpenicil·lina.

*CONCLUSIÓ: En relació amb aquest paràmetre el cefditorèn no ofereix avantatges addicionals.*

## PAUTA:

La pauta d'administració és de dues vegades al dia, similar a la dels fàrmacs comparadors (2-3 preses diàries).

*CONCLUSIÓ: En relació amb aquest paràmetre el cefditorèn no ofereix avantatges addicionals.*

## COST:

Cost del tractament per a cada indicació

Indicacions	Cefditorèn	Amoxicil·li-na	Amoxicil·li-na/Clavulànic	Cefuroxima	Claritromicina	Eritromicina	Fenoximetilpenicil·lina	Cloxacil·li-na
Pneumònia adquirida en la comunitat lleu	200 mg/12 h 14 dies 82,54 €	1 g/8 h 10 dies 9,39 €	875 mg/ 125 mg/8 h 10 dies 21,51 €	500 mg/12 h 10 dies 49,26 €	500 mg/12 h 10 dies 30,87 €	500 mg/6 h 10 dies 17,60 €		
Pneumònia adquirida en la comunitat moderada	400 mg/12 h 14 dies 123,8 €	1 g/8 h 14 dies 12,46 €	875 mg/ 125 mg/8 h 14 dies 28,68 €	500 mg/12 h 14 dies 73,89 €	500 mg/12 h 14 dies 41,16 €	500 mg/6 h 14 dies 22 €		
Exacerbació aguda de bronquitis crònica	200 mg/12 h 5 dies 41,27 €	500 mg/8 h 10 dies 5,76 €	500 mg/ 125 mg/8 h 10 dies 12,29 €	250 mg/12 h 10 dies 27,79 €	250 mg/12 h 10 dies 21,96 €	500 mg/6 h 10 dies 17,60 €		
Faringoamigdalitis aguda	200 mg/12 h 10 dies 41,27 €	500 mg/8 h 10 dies 5,76 €					250 mg/6 h 10 dies 10,12 €	
Sinusitis maxil·lar aguda	200 mg/12 h 10 dies 41,27 €	500 mg/8 h 10 dies 5,76 €	500 mg/ 125 mg/8 h 10 dies 12,29 €	250 mg/12 h 10 dies 27,79 €	250 mg/12 h 10 dies 21,96 €	500 mg/6 h 10 dies 17,60 €		
Infeccions no complicades de pell	200 mg/12 h 10 dies 41,27 €							500 mg/6 h 10 dies 11,64 €

S'ha ajustat el nombre d'envasos per completar el tractament

*CONCLUSIÓ: El cost del tractament és molt superior al dels antibiòtics d'elecció.*

## **AVALUACIÓ:**

El cefditoren és una cefalosporina de tercera generació que no aporta avantatges en cap de les indicacions aprovades en termes d'eficàcia, seguretat, posologia respecte dels seus fàrmacs comparadors. A més, el cost és molt més elevat.

*Dictamen: No suposa un avenç terapèutic.*

## **BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Fitxa tècnica de Meiact<sup>2</sup>. Laboratoris Tedec Meiji Farma SA.
- <sup>2</sup> Wellington K and Curran Mp. Cefditoren Pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64: 2.597-2.618.
- <sup>3</sup> Guay D.R.P. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporine. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1.924-1.937.
- <sup>4</sup> Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of streptococcus pneumoniae isolated in four Southern European Countries (ARISE project) from adults patients: results from the cefditoren surveillance program. *Journal of Chemotherapy* 2003; 2: 107-112.
- <sup>5</sup> Forgaty CM, Cyganowsky M, Palo WA, Hom RC, Craig VA. A comparison of Cefditoren Pivoxil and Amoxicillin/Clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 1.854-1.870.
- <sup>6</sup> Van zyl L, Le Roux JG, Lafata HA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, Hom RC. Cefditoren Pivoxil versus Cefpodoxime Proxetil for community-acquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomised, double blind study. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 1.840-1.853.
- <sup>7</sup> Pallares R, Fenoll A, Liñares B, The Spanish Pneumococcal Group. The epidemiology of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22: S15-S24.
- <sup>8</sup> Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Junt BJ, Cyganouski M, Hom RC. A double blind, randomised study of cefditoren vs. cefuroxime for AECB. *J Respi Dis* 2001; 22 (suppl 8): 69-74.
- <sup>9</sup> Ramírez HA, Tucker RM, Bettis RB, Cyganousky M, Hunt BJ. Treating Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *J Respi Dis* 2001; 22 (suppl 8): 75-80.
- <sup>10</sup> Drugdex Drug Evaluation: Cefditoren. Micromedex. Healthcares Series. Vol. 125 expires 9/2005.
- <sup>11</sup> Kaplan EL, Tucker RM, Poling TL, Marsh D, Chou C. A Multicenter comparison of cefditoren pivoxil and penicillin VK. *J Respi Dis* 2001; 22 (suppl 8): 60-64.
- <sup>12</sup> Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, Hom R. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg bid with either cefuroxime 250 mg bid or cefadroxil 500 mg bid for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 1.134-1.147.

**INFORME DE CEFDITORÈN: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS**

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió dels pacients)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida/ valors p/intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad (*))
Fogarty CM, et al. Clin Ther 2002; 24 (11): 1.854-1.870	<p>Multicèntric, aleatoritzat, cegament per investigador, paral·lel, 14 dies</p> <p><i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte d'AMOX/CLAV per al tractament de PNAC</p>	<p>802 pacients amb una mitjana d'edat de 50 anys (12 anys - 93 anys); imatge radiològica amb infiltrat pulmonar i 2 o més símptomes clínics (<i>dolor pectoral, dispnea, taquipnea, tos, esput purulent, cianosi, sibilàncies, ofec</i>)</p> <p>Estudi de no inferioritat Anàlisi per protocol Anàlisi per IT</p>	<p>CEF 200 mg CEF 400 mg AMOX/CLAV 875 mg/125 mg</p> <p>(2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)</p>	<p>Curació clínica: ?? Posttractament ?? Seguiment</p> <p><u>Curació:</u> resolució de signes i símptomes previs al tractament, retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional (mitjançant una imatge radiològica)</p>	<p><u>Posttractament:</u> 88 % (CEF 200) 89,9 % (CEF 400) 90,3 % (AMOX/CLAV) <b>NS</b></p> <p><u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u> 86,5 % (CEF 200) 86,8 % (CEF 400) 87,8 % (AMOX/CLAV) <b>NS</b></p> <p>Els resultats van ser similars entre els tres grups quan l'anàlisi va ser per IT i també en els diferents ajustaments, segons diferents variables</p>	<p>Les taxes d'abandonament van ser similars en els tres grups</p> <p>La diarrea va ser menys freqüent en el grup de CEF 200 mg (14 %) que amb CEF 400 mg (21 %) i AMOX/CLAV (21 %). P= 0,04</p> <p>La cefalea no va tenir lloc en el grup AMOX/CLAV. Va ser superior en el grup de CEF 200 mg (5 %) que en el de CEF 400 mg (1 %). P= 0,004</p> <p>De les soques d'<i>S. pneumoniae</i> un 14,6 %</p>	<p align="center"><b>5</b></p>

				<p>Eradicació microbiològica: Posttractament seguiment</p> <p>Soques aïllades en 521 pacients (% de pacients): H. parainfluenzae: 44 % H. influenzae: 22,8 % S. pneumoniae: 15,7 % S. aureus: 9,2 % M. catarrhalis: 5,4 % K. pneumoniae: 2,3 % S. pyogenes: 0,6 %</p>	<p><u>Posttractament:</u> 84,0 % (CEF 200) 88,6 % (CEF 400) 82 % (AMOX/CLAV) <b>NS</b></p> <p><u>Seuiment (7 dies -14 dies):</u> 77,3 % (CEF 200) 81,3 % (CEF 400) 79,8 % (AMOX/CLAV) <b>NS</b></p>		
<p>Van Zyl L, et al. Clin Ther 2002; 24 (11): 1.840-1.853</p>	<p>Multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, paral·lel, 14 dies</p> <p><i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte de CEFPO per al tractament de <b>PNAC</b></p>	<p>851 pacients amb una mitjana d'edat de 43 anys (14 anys - 91 anys); imatge radiològica amb infiltrat pulmonar i 2 o més símptomes clínics (<i>dolor pectoral, dispnea, taquipnea, esput purulent, tos, cianosi, sibilàncies, ofec</i>)</p> <p>Estudi de no inferioritat Anàlisi per protocol</p>	<p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFPO 200 mg</p> <p>(2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)</p>	<p>Curació clínica: ?? Posttractament ?? Seguiment</p> <p><u>Curació:</u> resolució de signes i símptomes previs al tractament, retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional (mitjançant imatge radiològica)</p>	<p><u>Posttractament:</u> 90,5 % (CEF 200) 89,7 % (CEF 400) 92,2 % (CEFPO) <b>NS</b></p> <p><u>Seuiment (7 dies - 14 dies):</u> 88,4 % (CEF 200) 87,2 % (CEF 400) 90,4 % (CEFPO 200) <b>NS</b></p> <p>Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada símptoma</p>	<p>Les taxes d'abandonament van ser similars en els tres grups</p>	<b>3</b>

					<u>Posttractament:</u> 88,7 % (CEF 200) 89,9 % (CEF 400) 95,7 % (CEFPO 200) <b>p= 0,031</b>		
					<u>Seguiment (7 dies – 14 dies):</u> 80,0 % (CEF 200) 85,7 % (CEF 400) 91,7 % (CEFPO 200) <b>p= 0,00 5</b>		
Ramírez HA et al. J Resp Dis 2001; 22 (suppl 8): 75 - 80	Multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, paral·lel, 10 dies de tractament  <i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte de CLA per al tractament d'EABC	743 pacients amb una mitjana d'edat de 51 anys; amb <b>EABC</b> definida com:  Anàlisi per protocol Estudi de no inferioritat	CEF 200 mg CEF 400 mg CLA 500 mg  (2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)	Curació clínica: ?? Posttractament ?? Seguiment  <u>Curació:</u> resolució de signes i símptomes previs al tractament o retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional	<u>Posttractament:</u> 88 % (CEF 200) 90 % (CEF 400) 89 % (CLA 500) <b>NS</b>  <u>Seguiment (7 dies – 14 dies):</u> 82 % (CEF 200) 78 % (CEF 400) 83 % (CLA 500) <b>NS</b>		<b>3</b>
				Eradicació microbiològica: ?? Seguiment  Soques aïllades en el 78 % dels pacients. <i>H. parainfluenzae</i> : 66 % <i>H. influenzae</i> : 25 % <i>N. catarrhalis</i> : 15 % <i>S. aureus</i> : 10 % <i>S. pneumoniae</i> : 10 %	<u>Seguiment (7 dies – 14 dies):</u> 74 % (CEF 200) 70 % (CEF 400) 73 % (CLA 500) <b>NS</b>		

<p>Henry DC et al. J Resp Dis 2001; 22 (suppl 8): 69-74</p>	<p>Multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, paral·lel, 10 dies de tractament</p> <p><i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte de CEFUR per al tractament d'EABC</p>	<p>537 pacients amb una mitjana d'edat de 52 anys; amb <b>EABC</b> definida com: tos productiva durant molts dies en els tres últims mesos i una evolució d'almenys 2 anys i algun dels síntomes clínics següents (<i>dispnea,</i> <i>increment del volum</i> <i>d'esput i increment</i> <i>d'esput purulent</i>) Les reaguditzacions es van classificar retrospectivament en: <i>tipus 1</i>, tres síntomes; <i>tipus 2</i>, dos símptomes; <i>tipus</i> <i>3</i>, un símptoma</p> <p>Anàlisi per protocol Estudi de no inferioritat</p>	<p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFUR 250 mg</p> <p>(2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)</p>	<p>Curació clínica: ?? Posttractament ?? Seguiment</p> <p><u>Curació:</u> resolució de signes i símptomes previs al tractament, o retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional</p>	<p>Eradicació microbiològica: ?? Seguiment</p> <p>Soques aïllades (% de pacients) <i>H. parainfluenzae</i>: 68 % <i>H. influenzae</i>: 30 % <i>M. catarrhalis</i>: 15 % <i>S. pneumoniae</i>: 12 % <i>S. aureus</i>: 8 %</p>	<p><u>Posttractament:</u> 89 % (CEF 200) 90 % (CEF 400) 89 % (CEFUR 250) <b>NS</b></p> <p><u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u> 82 % (CEF 200) 86 % (CEF 400) 79 % (CEFUR 250) <b>NS</b> Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada símptoma o per tipus de reagudització o per medicació de rescat</p> <p><u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u> 73 % (CEF 200) 77 % (CEF 400) 72 % (CEFUR 250) <b>NS</b> Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada microorganisme</p>	<p>No s'especifica com fan l'aleatorització ni l'emascament</p> <p>La incidència d'efectes adversos va ser similar en els dos grups. Només va haver-hi diferències en un d'ells, nàusea (1 % CEF vs. 7 % CEFUR; p= 0,06)</p> <p>De les soques d'<i>S.</i> <i>pneumoniae</i> un 8 % eren resistents a la penicil·lina i un 17 % tenien la sensibilitat reduïda</p>	<p><b>2</b></p>
---	--	---	---	---	--	---	---	-----------------

Kaplan EL. J Resp Dis 2001; 22 (suppl 8): 60-64	Multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, paral·lel, 10 dies de tractament  <i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte de PEN V per al tractament de <b>faringoamigdalitis aguda</b> per <i>Streptococcus beta hemolític</i> del grup A	503 pacients amb una mitjana d'edat de 28 anys; amb faringitis aguda definida com: cultiu positiu a <i>S. pyogenes</i>  <b>Es van excloure:</b> 175 pacients, 106 per tenir cultiu negatiu i 27 per manca de compliment  Anàlisi per protocol Estudi de no inferioritat	CEF 200 mg/12 h PEN V 250 mg/6 h	No queda definida la variable de curació clínica	Dels pacients microbiològicament avaluables es van classificar com a "clínicament curats":  <b>V2 seguiment:</b> 99 % (CEF) 94 % (PEN V) p= 0,061  <b>V3 seguiment:</b> 97 % (CEF) 94 % (PEN V) p= 0,288		<b>2</b>
				Es considera <b>curació</b> quan el cultiu és negatiu per a <i>S. pyogenes</i> en les visites de seguiment <b>2</b> (14 dies -17 dies d'iniciar el tractament) i <b>3</b> (25 dies - 39 dies d'iniciar el tractament)	<b>V2 seguiment:</b> 95 % (CEF) 81 % (PEN V) p < 0,01  <b>V3 seguiment:</b> 93 % (CEF) 84 % (PEN V) p= 0, 025		

Bucko AD et al. Clin Ther 2002; 24 (7): 1.134-1.147	Multicèntrics, aleatoritzats, amb cegament doble, paral·lel, 10 dies de tractament  <i>Objectiu:</i> eficàcia i tolerabilitat de CEF respecte de CEFUR i CEFADR per al tractament <b>d'infeccions no complicades de pell i teixits tous</b>	1.685 pacients amb una mitjana d'edat de 41,1 anys (12 - 95), amb infecció no complicada de pell i teixits tous reclutats per a dos estudis. A l'estudi 1 (857 pacients)  A l'estudi 2 (828 pacients)	<b>Estudi 1:</b>  CEF 200 mg CEF 400 mg CEFUR 250 mg  (2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)	Curació clínica: ?? Posttractament ?? Seguiment  <i>Curació:</i> resolució de signes i símptomes previs al tractament o retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional	<u>Posttractament:</u> 89 % (CEF 200) 89 % (CEF 400) 90 % (CEFUR 250) <b>NS</b>  <u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u>  84% (CEF 200) 84% (CEF 400) 88% (CEFUR 250) <b>NS</b> Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada infecció	Un nombre de pacients van abandonar el tractament en cada grup per RAM: CEF 200: 2 % CEF 400: 5 % CEFUR : 2 % CEFADR: 3 % P < 0,05 del CEF 400 en relació amb la resta de grups  Només va haver-hi diferències en un d'ells, diarrea (CEF 200: 14 %; CEF 400: 19 %; CEFUR: 7 % i CEFADR: 8 %; p < 0,05 per a CEF 200 vs. 400; P < 0,001 entre CEF 200 i 400 vs. CEFUR i CEFADR)	<b>3</b>
				Eradicació bacteriològica: ?? Seguiment S. aureus: 54 % Peptostreptococcus spp.: 16 % Peptostreptococcus asaccharolyticus i Peptostreptococcus magnus: 10 % Streptococcus: 10 % S. pyogenes i S. agalactiae i enterococcus faecalis: 6 % Anaerobis: 5 %	<u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u>  81 % (CEF 200) 85 % (CEF 400) 89 % (CEFUR 250) <b>p= 0,043</b> Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada microorganisme		

			<p><b>Estudi 2:</b></p> <p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFADR 500 mg</p> <p>(2 vegades/dia, cadascuna de les pautes)</p>	<p>Curació clínica : ?? Posttractament ?? Seguiment</p> <p><u>Curació:</u> resolució de signes i símptomes previs al tractament, retorn a l'estat basal previ a la infecció o millora sense necessitat d'antibiòtic addicional</p>	<p><u>Posttractament:</u> 89 % (CEF 200) 88 % (CEF 400) 90 % (CEFADR 500) <b>NS</b></p> <p><u>Seguiment (7 dies - 14 dies):</u> 85 % (CEF 200) 81 % (CEF 400) 85 % (CEFADR 500) <b>NS</b> Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada símptoma o per tipus de reagudització ni per medicació de rescat</p>		
				<p>Eradicació bacteriològica: ?? Posttractament ?? Seguiment <i>S. aureus</i>: 54 % <i>Peptostreptococcus spp.</i>: 16 % <i>Peptostreptococcus assacharolyticus</i> i <i>Peptostreptococcus magnus</i>: 10 % Streptococcus: 10 % <i>S. pyogenes</i> i <i>S. agalactiae</i> i <i>Enterococcus faecalis</i>: 6 % Anaerobis: 5 %</p>	<p><u>Seguiment (7 dies -14 dies):</u> 87 % (CEF 200) 82 % (CEF 400) 77 % (CEFADR 500) p= 0,018 Tampoc es van veure diferències quan es va analitzar desagregat per a cada microorganisme</p>		

CEF= Cefditorèn pivoxil (200 mg i 400 mg)  
 AMOX/CLAV= Amoxicil·lina/clavulànic (875 mg/125 mg)  
 CEFPO= Cefpodoxima proxetil (200 mg)  
 CEFUR= Cefuroxima (250 mg)  
 CEFADR= Cefadroxil (500 mg)  
 CLA= Claritromicina (500 mg)  
 PNAC= Pneumònia adquirida a la comunitat  
 EABC= Exacerbació aguda de bronquitis crònica

IT= intenció de tractament  
NS= resultats no significatius  
NE= no s'especifica a l'estudi la significació dels resultats  
PEN V= penicil·lina V  
RAM= reaccions adverses als medicaments