

Cefalosporine orali di III generazione resistenti alle beta-lattamasi

Scheda di valutazione

*Individuazione della sovrapponibilità clinica negli usi prevalenti
e delle eventuali indicazioni esclusive*

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno	
Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni e dosaggi registrati	3
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	4
3. Equivalenze microbiologiche	5
4. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità	6-7
5. Valutazione comparata dell'efficacia clinica	8-9
Valutazioni conclusive	10
Bibliografia	11
ALLEGATO A. Tabella delle evidenze dei principali studi valutati	12

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Francesco Alberici (Malattie Infettive - Az. USL di PC)
Dr. Giuseppe Civardi (Medicina Interna - Az. USL di PC)
Dr. Carlo Calzetti (Malattie Infettive - Az. Osp. di PR)
Prof.ssa Adriana Calderaro (Microbiologia - Az. Osp. di PR)
Dr. Giovanni Pedretti (Medicina Interna - Az. USL di PR)
Dr. Giacomo Magnani (Malattie Infettive - Az. Osp. di RE)
Dr. Mirco Lusuardi (Pneumologia - Az. USL di RE)
Prof. Roberto Esposito (Malattie Infettive - Az. Osp. di MO)
Dr. Giuseppe Longo (OBOE - Az. Osp. di MO)
Dr. Paolo Bertolani (Pediatria - Az. Osp. di MO)
Dr. Mario Sarti (Microbiologia - Az. USL di MO)
Dr. Giorgio Cioni (Medicina Interna - Az. USL di MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Patrizia Marchegiano (Az. Osp. di MO)

Farmacisti

Dr. Fabio Caliumi (Az. Osp. di PR)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Susanna Maltoni
Dr.ssa Lisa Daya

NOTE

Nell'interno vengono utilizzati indifferentemente i termini ceftibutene e ceftibuten, cefpodoxima proxetil e cefpodoxima.

ABBREVIAZIONI

cpr riv: compresse rivestite
cps: capsule
sosp: sospensione
pz: pazienti
gg: giorno

ACRONIMI

IR: insufficienza renale
T/2: emivita
CAP: community acquired pneumonia

1. Indicazioni e dosaggi registrati

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Cefixima J01DD08	Ceftibutene J01DD14	Cefpodoxima proxetil J01DD13
Nomi commerciali	Cefixoral [®] , Suprax [®] , Unixime [®] *	Cedax [®] , Isocef [®]	Cefodox [®] , Orelox [®] , Otreon [®]
Forme farmaceutiche disponibili	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg 5 cpr riv • 400 mg cpr dispersibili • sospensione orale 2% (100 mg/5 ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg 6 cps • 15 g granulato per sospensione orale al 14,4% (36 mg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg 12 cpr riv • 200 mg 6 cpr riv • sospensione BB 100 ml (40 mg/5 ml; in totale: cefpodoxima 0,8 g)
Trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi sensibili e in particolare: 1. infezioni delle alte vie respiratorie (faringite, tonsillite); 2. infezioni otorinolaringoiatriche (otite media, ecc.); 3. infezioni delle basse vie respiratorie (polmonite, bronchite); 4. infezioni del rene e delle vie urinarie.	<p><u>Adulti:</u> 400 mg/die in unica somministrazione giornaliera</p> <p><u>Bambini:</u> la dose consigliata di cefixima in sospensione al 2% è di 8 mg/kg/die in unica somministrazione</p>		
Trattamento delle infezioni dovute a patogeni sensibili, in particolare: 1. infezioni delle vie respiratorie superiori: faringiti, tonsilliti, sinusiti, otite media; 2. infezioni delle basse vie respiratorie: bronchite, polmonite, broncopolmonite; 3. infezioni delle vie urinarie: pielite acuta e cronica, cistopielite, cistite, uretrite; 4. come farmaco di seconda scelta nella uretrite acuta non complicata gonococcica.		<p><u>Adulti:</u> 400 mg/die (nella polmonite: 200 mg x 2/die)</p> <p><u>Bambini</u> (oltre i 6 mesi di età): 9 mg/kg/die in unica somministrazione</p>	
Trattamento delle infezioni delle basse ed alte vie respiratorie causate da batteri sensibili alla cefpodoxima, in particolare nelle forme di riacutizzazione da infezioni croniche o in soggetti defedati. Nel bambino: trattamento delle infezioni causate da germi sensibili alla cefpodoxima, in particolare: otiti medie acute; tonsilliti, faringiti: tenuto conto delle sue caratteristiche la cefpodoxima è particolarmente indicata nelle tonsilliti recidivanti e/o nelle faringiti croniche; sinusiti; infezioni delle basse vie respiratorie.			<p><u>Adulti:</u> 100 o 200 mg 2 volte/die per 5 - 10 giorni</p> <p><u>Bambini:</u> 8 mg/kg/die suddivisi in 2 somministrazioni. Al di sopra della posologia complessiva di 200 mg/die (25 kg di peso) possono essere utilizzate le compresse</p>

* cefixima ha perso il brevetto con decorrenza dal dicembre 2007 (fonte: www.assogenerici.org), ma al 09/05/2008 non risulta in commercio alcun farmaco equivalente.

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil
Bambini	Autorizzato per l'uso in bambini \geq 10 kg.	Autorizzato per l'uso in bambini \geq 6 mesi di età.	Autorizzato per l'uso nei neonati di età superiore ai 14 giorni, nei bambini e adulti.
Gravidanza	Non vi sono dati di teratogenesi nei ratti e studi nell'uomo; pertanto quando possibile evitare l'assunzione in gravidanza.	Studi sul ratto non hanno dimostrato effetti teratogeni (fino a 4g/kg/die). Non vi sono dati di teratogenesi nell'uomo; pertanto quando possibile evitare l'assunzione in gravidanza.	Da studi sugli animali non sono emersi dati di teratogenesi e di tossicità fetale.
Allattamento	Mancano dati in allattamento, tuttavia per quanto riguarda le cefalosporine, non sono stati riportati effetti indesiderati.	Mancano dati in allattamento, tuttavia per quanto riguarda le cefalosporine, non sono stati riportati effetti indesiderati.	Passa nel latte materno. In generale le cefalosporine non sono ritenute dannose.
Pazienti con IR	In pazienti con clearance della creatinina $<$ 20 ml/min, in dialisi peritoneale ambulatoriale o in emodialisi, ridurre da 400 a 200 mg/die.	In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina $<$ 30ml/min) è necessario dimezzare le dosi. Nei pazienti in trattamento dialitico 2/3 volte alla settimana, somministrare una dose singola da 400 mg al termine di ogni trattamento dialitico.	In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina $<$ 40ml/min) è necessario dimezzare le dosi (50-100 mg in un'unica somministrazione) oppure (scheda tecnica sospensione orale) per clearance della creatinina 10-39 ml/min: una dose unitaria ogni 24 ore; per clearance della creatinina $<$ 10 ml/min: una dose unitaria ogni 48 ore; in soggetti dializzati: una dose unitaria dopo ciascuna dialisi.

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

I principi attivi cefixima, ceftibuten e cefpodoxima proxetil presentano indicazioni d'uso sintetizzabili in **"trattamento, sia in pazienti adulti che pediatrici, delle infezioni delle alte vie respiratorie (faringiti, tonsilliti, sinusiti, otite media,...) e delle basse vie respiratorie (bronchite, polmonite, broncopolmonite,...) causate da patogeni sensibili"**.

L'impiego per **il trattamento delle infezioni delle vie urinarie** è previsto in scheda tecnica solo per cefixima e ceftibuten.

Inoltre il ceftibuten risulta autorizzato come farmaco di seconda scelta nella **uretrite acuta non complicata gonococcica**.

Relativamente al trattamento di specifici sottogruppi di pazienti non si evidenziano differenze rilevanti tra i tre principi attivi.

3. Equivalenze microbiologiche

Saggi proposti come equivalenti dal CLSI (ex NCCLS - USA)^a e dal CASFM (Francia)^b

Singolo/Classe di microrganismi	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil	Note
<i>Haemophilus spp.</i>	✓ (attività sovrapponibile)		✓ (attività sovrapponibile)	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	✓ (attività sovrapponibile)		✓ (attività sovrapponibile)	
<i>S. pneumoniae</i>	Non vengono riportate indicazioni di sovrapponibilità microbiologica per queste molecole			
<i>S. pyogenes sensibile alla penicillina</i>		✓	✓	

a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

Considerazioni conclusive dal punto di vista microbiologico:

- complessivamente esistono poche indicazioni di attività microbiologica sovrapponibile per queste molecole nei due documenti presi come riferimento (nessuna per CASFM);
- altre indicazioni possono essere ricavate dalla letteratura scientifica: questi beta-lattamici sono attivi nei confronti dello *S. pyogenes* ($MIC_{90} \leq 0,5$ mcg/ml) nonostante gli studi abbiano evidenziato che il ceftibuten sia un po' meno attivo degli altri. Nei confronti dello *S. pneumoniae* sensibile alla penicillina i farmaci più efficaci sono: cefpodoxima ($MIC_{90} \leq 0,006$ mcg/ml) seguita da cefixima (MIC_{90} 0,13 -1,0 mcg/mL) e ceftibuten (MIC_{90} 4,0 mcg/ml). Nei confronti di *H. influenzae* (sia positivo che negativo alle beta-lattamasi), le MIC_{90} per cefixima, cefpodoxima e ceftibuten sono inferiori o uguali a 0,25 mcg/ml. La *Neisseria gonorrhoeae* è sensibile sia a cefixima che a cefpodoxima; solo il principio attivo cefixima è approvata dalla FDA per il trattamento delle infezioni da gonococco.

4. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità

	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil
Sicurezza	<p>Le reazioni indesiderate sono essenzialmente limitate a disturbi gastrointestinali e, occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità.</p> <p>La possibilità di comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, febbre da fieno, orticaria ed asma di natura allergica.</p> <p>Raramente sono state segnalate le seguenti reazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>gastrointestinali</i>: glossite, nausea, vomito, pirosi gastrica, dolori addominali e diarrea. Per la cefixima il passaggio alla somministrazione bigiornaliera (200 mg due volte al giorno) può ovviare al problema della diarrea. Il manifestarsi di diarree gravi e prolungate è stato messo in relazione con l'impiego di diverse classi di antibiotici; • <i>allergiche</i>: anafilassi, lieve orticaria o rash cutaneo, prurito, artralgia e febbre da farmaci; • <i>ematologiche</i>: variazioni di alcuni parametri di laboratorio quali transitoria neutropenia, granulocitopenia, trombocitopenia ed eosinofilia. Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine; • <i>epatiche</i>: aumento transitorio delle transaminasi sieriche (ALT, AST), della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale; • <i>renali</i>: transitorio aumento dell'azoto ureico e delle concentrazioni sieriche di creatinina. <p>Altre reazioni segnalate sono state: anoressia, cefalea, vertigini, vaginite da Candida.</p>		
Farmacocinetica	<p>La biodisponibilità è del 50% e non è alterata dalla presenza di cibo.</p> <p>T/2 = 3 - 4 ore Legame alle proteine = 69%</p>	<p>La biodisponibilità è del 90% e scende del 20% quando assunto con un pasto ricco di grassi; tale riduzione non ha tuttavia richiesto la somministrazione a stomaco vuoto negli studi clinici disponibili.</p> <p>T/2 = 2 - 2,3 ore Legame alle proteine = 60%</p>	<p>La biodisponibilità è del 40 -50%. È un profarmaco, dopo assunzione viene assorbito dal tratto gastrointestinale e de-esterificato nel suo metabolita attivo, cefpodoxima.</p> <p>La biodisponibilità è aumentata dalla presenza di cibo.</p> <p>T/2 = 2,1 - 2,8 ore Legame alle proteine circa 40%</p>
<p>La via renale è importante per l'eliminazione di questi farmaci.</p> <p>Dosi standard di antibiotici raccomandati per i seguenti valori di clearance della creatinina:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 60 ml/min (cefixima) > 50 ml/min (ceftibuten) > 30 ml/min (cefpodoxima) <p>è documentata una differenza nell'eliminazione di ceftibuten correlata all'età del paziente (clearance plasmatica apparente maggiore nei pazienti pediatrici < 5 anni rispetto ai bambini > 10 anni e negli adulti).</p>			

(segue)

(segue) **4. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità**

	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil
Interazioni e incompatibilità	Comuni a tutte le cefalosporine.	Comuni a tutte le cefalosporine.	La concentrazione plasmatica di cefpodoxima può essere ridotta dalla contemporanea assunzione di antiacidi e anti-H2, con diminuzione dell'efficacia.
	Falsi positivi per la glicosuria se eseguita con metodi non enzimatici.		Falsi positivi per la glicosuria se eseguita con metodi non enzimatici.
	Falsi positivi al test di Coombs.	Falsi positivi al test di Coombs.	Falsi positivi al test di Coombs.

Considerazioni:

Le tre cefalosporine orali esaminate sono sostanzialmente sovrapponibili per quanto riguarda gli effetti indesiderati e le interazioni.

Le caratteristiche farmacocinetiche dei tre antibiotici presentano alcuni elementi di differenziazione che tuttavia non si traducono in differenze rilevanti dal punto di vista clinico; da sottolineare tuttavia che per cefixima e ceftibuten è indicata la monosomministrazione giornaliera, mentre per cefpodoxima sono necessarie due somministrazioni/die.

La biodisponibilità della cefixima è indipendente dal cibo, quella del ceftibuten è lievemente ridotta dal pasto grasso, quella di cefpodoxima proxetil è aumentata dal cibo. L'eliminazione è prevalentemente renale per ceftibuten e cefpodoxina, anche epatica per cefixima.

5. Valutazione comparata dell'efficacia clinica

	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil
Bronchite cronica riacutizzata	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg/die 5 gg vs 10 gg (1) • 200 mg x 2 vs cefuroxima axetil 250 mg x 2 (2) • 400 mg/die vs cefalexina 250 mg x 4 (3) • 400 mg/die vs cefetamet pivoxil 500 mg x 2 vs cefuroxime axetil 250 mg x 2 (4) • 400 mg/die vs amoxicillina 875 mg x 2 vs ciprofloxacina 500 mg x 2 (5) • 200 mg x 2 vs ciprofloxacina 500 mg x 2 (6) • 400 mg/die vs amoxicillina 250 - 500 mg x 3 (7) 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 250/125 mg x 3 • 400 mg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 500 x 3 • 200 x 2 o 400 mg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 500/125 mg x 3 • 400 mg/die vs claritromicina 500 mg x 2 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg vs 100 mg x 2 • 200 mg x 2 vs amoxicillina + ac.clavulanico 500/125 mg x 3
Polmonite di origine extraospedaliera	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg/die vs roxitromicina 300 mg/die (8) • 400 mg/die vs claritromicina 500 mg x 2 (9) • <u>bambini</u>: 8 mg/kg/die in monodose vs amoxicillina + ac.clavulanico 40 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere (10) 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 - 300 mg x 2 vs cefaclor 500 mg x 3 (in CAP e bronchite acuta) 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg x 2 vs cefditoren 200 - 400 mg x 2 • 200 mg x 2 vs ceftriaxone 1 g • <u>bambini</u>: 8 mg/kg/die x 2 vs amoxicillina + ac.clavulanico 40 mg/kg/die x 3
Otite media nel bambino	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg/kg/die vs cefpodoxime proxetil 10 mg/kg/die • 8 mg/kg/die vs cefprozil 30 mg/kg/die vs cefaclor 40 mg/kg/die • 8 mg/kg/die vs cefaclor 40 mg/kg/die in 3 dosi suddivise • 8 mg/kg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 80 mg/kg/die • 8 mg/kg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 40 mg/kg/die in 3 dosi suddivise • 8 mg/kg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 80 mg/kg/die 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 gg vs 10 gg 9 mg/kg in unica dose • 9 mg/kg/die vs soluzione salina • 9 mg/kg/die vs cefprozil 15 mg/kg x 2 • 9 mg/kg/die vs amoxicillina 40 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere • 9 mg/kg/die vs cefaclor (40 mg/kg/die) in 3 dosi giornaliere • 9 mg/kg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico (40 mg/kg/die) in 3 dosi giornaliere 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg/die vs cefixime 8 mg/kg/die • 10 mg/kg/die vs cefaclor 45 mg/kg/die in 3 dosi suddivise • 8 mg/kg/die (in due dosi suddivise) vs cefixime vs amoxicillina + ac.clavulanico
Sinusite	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg x 2 vs cefaclor 500 x 2 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>bambini</u>: vs eritromicina sulfisoxazolo • 200 mg x 2 o 400 mg/die vs amoxicillina + ac.clavulanico 500/125 mg x 3 • 400 mg/die in monosomministrazione vs amoxicillina + ac.clavulanico 500 mg x 3 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg x 2 vs cefaclor 500 mg x 3

(segue)

(segue) **5. Valutazione comparata dell'efficacia clinica**

	Cefixima	Ceftibutene	Cefpodoxima proxetil
Faringotonsillite	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/die vs penicillina V 250 mg x 4/die • 400 mg/die vs rifampicina 600 mg /die • <u>bambini</u>: 8 mg/kg in monodose vs penicillina V 20.000 UI kg x 3 • <u>bambini</u>: 8 mg/kg in monodose vs penicillina V 250 mg x 3 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>bambini</u>: 9 mg/kg in unica dose vs azitromicina 10 mg/kg in unica dose 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg x 2 vs penicillina V 1 MUI x 3 vs amoxicillina + ac.clavulanico 500/125 mg x 3 • 100 mg x 2 vs penicillina V 600 mg x 3 • <u>bambini</u>: 50 mg/kg x 2 vs penicillina V 13,4 mg/kg x 3 • 100 mg x 2 vs penicillina V 250 mg x 4
Infezioni vie urinarie	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg x 2 vs ceftibuten 200 mg x 2 • <u>bambini</u>: 8 mg/kg/die vs ceftizoxima 50 mg/kg x 2 • 400 mg/die vs ofloxacina 200 mg x2 • <u>bambini</u>: 8 mg/kg in monodose vs co-trimoxazolo 8/40 mg/kg/die • 400 mg/die vs cotrimoxazolo 160/800mg x 2 • 400 mg/die vs amoxicillina 250 mg x 3 • 400 mg/die vs 200 mg x 2 co-trimoxazolo 160/800 mg x 2 • <u>gonorrea</u>: 400 mg in singola dose (CDC 2002) 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 - 300 mg x 2 vs cefaclor 500 mg x 3 (in CAP e bronchite acuta) 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg x 2 vs ceftidoren 200 - 400 mg x 2 • 200 mg x 2 vs ceftriaxone 1 g • <u>bambini</u>: 8 mg/kg/die x 2 vs amoxicillina + ac.clavulanico 40 mg/kg/die x 3

Commenti alle indicazioni sopra riportate:

In letteratura tutti i farmaci in oggetto (cefixima, ceftibuten, cefpodoxima proxetil) sono stati studiati per l'impiego nel "**trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie**" sia negli adulti che nei bambini. Le dosi più ampiamente documentate sono nell'adulto 400 mg/die in mono o bi-somministrazione giornaliera per cefixima e ceftibuten e 200 mg x 2/die per cefpodoxima proxetile.

Per il trattamento **dell'otite media del bambino** tutti i farmaci hanno dimostrato con studi clinici randomizzati di essere efficaci. L'unico studio di confronto disponibile valuta le caratteristiche farmacocinetiche di ceftibuten, cefixima e azitromicina.

Si dispone di un unico **studio clinico randomizzato di confronto** diretto tra ceftibutene e cefixima (entrambe somministrate in dosi da 200 mg x 2/die) nel trattamento delle infezioni complicate delle vie urinarie; in tale studio condotto su 45 pazienti le due molecole sono risultate equivalenti. (10)

Per il trattamento delle **infezioni delle vie urinarie** cefpodoxima proxetil non possiede l'indicazione registrata.

Solo il ceftibuten risulta registrato per l'impiego "come farmaco di seconda scelta nella **uretrite acuta gonococcica non complicata**". Occorre tuttavia considerare che l'uso in tale indicazione è documentato in letteratura anche per cefixima, che è l'unica cefalosporina orale di III generazione (somministrata in singola dose da 400 mg) raccomandata nelle Linee Guida internazionali per il trattamento **uretrite acuta gonococcica non complicata** (CDC 2002, NEJM 2005).

Il ricorso alle cefalosporine orali di III generazione nel trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie (faringotonsillite, sinusite, otite) non viene considerato in questa scheda in quanto trattasi di patologie a gestione tipicamente extraospedaliera. C'è comunque da ribadire che secondo le principali linee guida l'amoxicillina da sola o associata all'acido clavulanico rimane il trattamento di prima scelta per tali patologie.

Valutazioni conclusive

Nella pratica clinica ospedaliera, oltre l'uso in caso di patologie delle vie aeree inferiori ed urinarie non gravi sia di adulti che di bambini, queste cefalosporine metossiminiche orali sono utilizzate nella terapia sequenziale quando un iniziale trattamento con una cefalosporina metossiminica parenterale ha stabilizzato il paziente e si prevede una prossima dimissione.

Il gruppo di lavoro quindi ritiene sufficiente la disponibilità di un'unica cefalosporina metossiminica orale che presenti documentazione clinica di efficacia sia nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie sia delle vie urinarie.

Cefixima e ceftibuten si sono dimostrate entrambe efficaci in tali indicazioni.

Per quanto riguarda cefpodoxima, questa cefalosporina non presenta l'indicazione autorizzata al trattamento delle infezioni non gravi delle vie urinarie per cui se ne propone l'esclusione dalla gara.

Il gruppo di lavoro decide quindi di mettere in gara cefixima e ceftibutene alle seguenti dosi:

Cefixima 400 mg/die
vs
Ceftibutene 400 mg/die

Bibliografia

1. Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1998; 44 (Suppl 1):15-8.
2. Zuck P et al. Bacteriological eradication of *Streptococcus pneumoniae* from patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: cefuroxime axetil versus cefixime. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (6):437-43.
3. Verghese A et al. Randomized comparative study of cefixime versus cephalexin in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 (6):1041-4.
4. Novelli A et al. Betalactam therapy and intestinal flora. *J Chemother* 1995;7 (Suppl 1):25-31.
5. Cazzola M et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of co-amoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995; 7 (5):432-41.
6. Nouvet G, Benmessaoud K. Comparative study of efficacy and safety of ciprofloxacin and cefixime in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis after first-line treatment failure. French Study Group. *Drugs* 1995; 49 (Suppl 2):423-5.
7. Kiani R, Johnson D, Nelson B. Comparative, multicenter studies of cefixime and amoxicillin in the treatment of respiratory tract infections. *Am J Med* 1988; 85 (3A):6-13.
8. Salvarezza CR et al. Comparison of roxithromycin with cefixime in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl B):75-80.
9. Neu HC, Chick TW. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 1993; 104 (5):1393-9.
10. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY J. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Microbiol Immunol Infect* 2001; 34 (3):185-9.

Altre fonti bibliografiche consultate:

- Guida all'uso dei farmaci per i bambini 2003 - Ministero della Salute, Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza
 - Farmaci e Gravidanza - la valutazione del rischio teratogeno basato su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) maggio 2004
- Schede tecniche (fonte: CODIFA on line)
 - Borin T. A review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil. *Drugs* 1991; 42 (Suppl 3):13-21
 - Faulkner RD et al. Pharmacokinetics profile of cefixime in man. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:963-70
 - Wisemn Ir et al. Ceftibuten. A review of its antibacterial, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1994; 47:784-808
 - Barr WH et al. The pharmacokinetics of ceftibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:93-100
 - Kearns GL et al. Single-dose pharmacokinetics of ceftibuten in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2078-84
 - Drug Facts And Comparisons - Jan 2000

ALLEGATO A

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
Blumer et al. <i>Clinical Therap</i> 1996	RCT multicentrico in aperto	Risposta clinica: Valutare l'efficacia e la tollerabilità nel trattamento di bambini con otite media acuta	Ceftibuten 9 mg/kg/die Vs Cefprozil 15 mg/kg x 2 volte al giorno	205 pazienti (età ≥ 6 e 10 anni) diagnosi di otite media da meno di 48 ore	La maggior parte dei pazienti (82,4% e 89,3%) ha ricevuto i farmaci in studio per 10 - 11 giorni. Durata media della terapia: 10,2 gg per ceftibuten e 10,5 gg per cefprozil. Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la <u>risposta clinica</u> : 83,3% (85/102) per ceftibuten e 82,5% (85/103) per cefprozil (P =1,00; 95% CI -9,5%,11,1%). Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la <u>tollerabilità</u> : 5,9% (6/102) per ceftibuten e 5,8% (8/103) per cefprozil.
Ho MW et al. <i>Microbiol Im- munol Infect.</i> 2001	RCT in aperto	Confrontare l'efficacia e la sicurezza di ceftibuten e cefi- xime nel tratta- mento delle infe- zioni complicate delle vie urinarie	Ceftibuten 200 mg x 2 volte al giorno Vs Cefixime 200 mg x 2 volte al giorno	45 pazienti Ceftibuten: 23 pz; età media 71,3 anni) Cefixime: 22 pz; età media 62,8 anni	Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la <u>risposta clinica</u> : 78,3% vs 77,3% (p = 0,9) e la <u>risposta batteriologica</u> : 52,2% vs 63,6% (p = 0,08). Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la <u>tollerabilità</u> : 6,5% (2 pazienti) nel gruppo con ceftibuten ha evidenziato una leggero aumen- to dei livelli serici di transamina- si e diarrea. Gli effetti avversi associati al cefixime includono lieve aumen- to delle transaminasi epatiche (6,5%) e rash cutaneo (3,2%).