



Informe 1/2014. CM-AEP

14 de abril de 2014

## DOCUMENTO TÉCNICO: INFORME DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA AEP SOBRE EL DESABASTECIMIENTO TEMPORAL DE CEFIXIMA EN SOLUCIÓN ORAL.

**Autores:** Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria<sup>2</sup>, María José Mellado Peña<sup>1</sup>, Cristina Calvo Rey<sup>1</sup>, Roi Piñeiro Pérez<sup>1</sup>, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares<sup>1</sup>, Lourdes Cabrera García<sup>1</sup>, Juan Bravo Acuña<sup>1</sup>, Enrique A. Criado Vega<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Integrantes del CM-AEP.

<sup>2</sup> **Experto externo del CM-AEP en Infectología pediátrica, SEIP.** En representación del Grupo de Antibióticos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Carlos Rodrigo: Servicio de Pediatría, Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

### SITUACIÓN ACTUAL

Con fecha 4 de abril de 2014, el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP), ha sido informado del **desabastecimiento temporal del antibiótico cefixima**, debido a la revisión de procesos de calidad de varios productos del laboratorio *Merck* SL, que se puede prolongar varios meses, probablemente hasta finales de septiembre de 2014 según información disponible en el Centro de Información *online* de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Este problema nos aboca a la falta de suministro de *Denvar*<sup>®</sup>, único preparado de **cefixima** en solución oral actualmente disponible en España. El desabastecimiento, además, afecta a todas las presentaciones de *Denvar*<sup>®</sup>: 100 mg/5 ml solución oral (frascos de 50 y 100 ml) y cápsulas de 200 y 400 mg. No existe fármaco genérico del antibiótico cefixima en solución oral ni en granulado y la presentación comercial *Necopen*<sup>®</sup> dejó de estar disponible hace años. Actualmente, todavía existen dos presentaciones de **cefixima** genérica (*Normon* y *Sandoz*) en forma de cápsulas (200 mg y 400 mg), pero ninguna en forma de solución oral. Estas cápsulas se pueden abrir, disolver y administrar, pero en el CM-AEP no lo consideramos una alternativa eficaz, puesto que las

dosis en lactantes no se ajustan a la cantidad de antibiótico disponible en las cápsulas y supone una opción poco útil en la práctica.

Es importante considerar que cefixima era, hasta ahora, la primera elección en el tratamiento de la infección urinaria / pielonefritis en niños, habida cuenta de las tasas de resistencia en nuestro medio de *E. coli*, principal agente implicado, tanto a amoxicilina-clavulánico como a cotrimoxazol, y la necesidad imperiosa de evitar cicatrices renales en las etapas de la niñez que repercutirán durante toda la vida.

La encuesta ABES del CM-AEP, sobre el uso empírico de antibióticos por parte de los pediatras en nuestro país, refleja que en la pielonefritis sin criterios de ingreso en mayores de 3 meses, un 60% de los pediatras consultados eligieron cefixima como tratamiento de primera elección.

## POSICIONAMIENTO DEL COMITÉ

Para afrontar esta situación, este Comité considera que las mejores alternativas terapéuticas a cefixima en su indicación fundamental, el tratamiento empírico inicial de las infecciones urinarias (cistitis o pielonefritis), son:

### PIELONEFRITIS

1. **Cefuroxima axetilo**: cefalosporina oral de 2.<sup>a</sup> generación con menor espectro y actividad que cefixima frente a bacilos gramnegativos, y con peor sabor y aceptación.

Presentaciones disponibles:

- *Zinnat*<sup>®</sup> 50 mg/ml granulado para susp oral frasco de 60 ml (5,87 €).
- *Zinnat*<sup>®</sup> 500 mg 10 sobres (9,77 €).
- *Cefuroxima* genérico 250 mg comprimidos (varias presentaciones).
- *Cefuroxima* genérico 500 mg comprimidos (varias presentaciones).

Dosis (mayores de 3 meses): 30 mg/kg/día, repartido cada 12 h; máximo 1 g/día. Hay que tomarlo **con** comida para mejorar su tolerancia. Es posible, en caso de que no se tolere la suspensión oral debido a su mal sabor, que se fraccionen los comprimidos o bien, en niños pequeños, que se preparen en las oficinas de farmacia papelillos con la dosis exacta para diluir y administrar.

No requiere conservación en nevera.

2. **Ceftibuteno**: cefalosporina oral de 3.<sup>a</sup> generación con perfil muy similar a cefixima. Su actividad es superponible en el caso de los bacilos gramnegativos, objetivo de cobertura en esta indicación. Sabor y aceptación por los pacientes equivalente a cefixima.

Presentaciones disponibles:

- *Cedax*<sup>®</sup> 36 mg/ml solución oral frasco de 30 ml (10.74 €).
- *Cedax*<sup>®</sup> 36 mg/ml solución oral frasco de 60 ml (19.51 €).
- *Cedax*<sup>®</sup> 400 mg 10 cápsulas (36.33 €).

Dosis (mayores de 3 meses): 9 mg/kg/día, repartido cada 12 h; máximo 400 mg/día. Hay que tomarlo **separado** de las comidas (1 h antes o 2 h después), ya que los alimentos con elevado contenido en grasa reducen su absorción en un 25-30%.

Una vez reconstituido el producto, se debe conservar en nevera.

Dado que, hasta la actualidad, *Cedax*<sup>®</sup> ha sido un antibiótico muy poco prescrito por los pediatras, es muy probable que no se encuentre disponible en todas las farmacias. Sin embargo, está autorizado y comercializado según el CIMA de la AEMPS, y el laboratorio que fabrica el medicamento no tiene ningún problema de suministro. Entendemos que en cuanto sea un antibiótico de prescripción frecuente, las oficinas de farmacia dispondrán del mismo, previa solicitud a su almacén correspondiente.

- 3. Amoxicilina-ácido clavulánico:** Es, sin duda, una alternativa, pero su actividad en el parénquima renal depende mucho de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la enterobacteria. Al ser un antibiótico con elevada polaridad, sufre en medios hiperosmolares como la médula renal. Además, cada vez se describe mayor producción de beta-lactamasas por las cepas de *E. coli*, por lo que no es un antibiótico de gran confianza en pielonefritis, especialmente en las que más preocupan, aquellas que afectan a lactantes y niños pequeños y en las asociadas a sepsis.

Dosis en mayores de 3 meses: formulación 8/1: 60-70 mg amoxicilina/kg/día, repartido cada 8 h; formulación 4/1: 40 mg amoxicilina/kg/día, repartido cada 8 h vía oral;

Dosis en menores de 3 meses la dosificación aceptada es para la formulación 4/1: 30 mg amoxicilina/kg/día, repartido cada 12 h, lo cual podría ser inadecuado, por ser insuficiente, en bastantes ocasiones.

Posiblemente, la formulación 8/1 a dosis de 60 mg amoxicilina/kg/día repartido cada 12 h en los menores de 1 mes y cada 8 h en los niños entre 1 y 3 meses sería preferible, pero no existe suficiente evidencia científica al respecto.

Una vez reconstituido el producto, se debe conservar en nevera y **bien cerrado**, pues de otra manera se pierde la actividad del ácido clavulánico.

- 4.** Existe otra cefalosporina oral de 3.<sup>a</sup> generación, **cefpodoxima-proxetilo**, con un perfil frente a bacilos gramnegativos similar a cefixima. Sin embargo, el 25 de marzo de 2013 se retiraron varias presentaciones: *Otreon*<sup>®</sup> 100 mg comprimidos, *Otreon*<sup>®</sup> 200 mg comprimidos y *Otreon*<sup>®</sup> 8 mg/ml suspensión oral, de forma que ya no existen presentaciones

comercializadas en forma de jarabe. La única presentación disponible actualmente es *Cefdopoxima aurobindo*<sup>®</sup> 200 mg 12 comprimidos (11,49 €), que no aporta ninguna ventaja con respecto a los productos mencionados anteriormente, y que además no posee indicación para infecciones urinarias, ni en pacientes adultos.

**TRATAMIENTO DE CONTINUACIÓN EN PIELONEFRITIS:** El tratamiento de continuación, una vez se disponga del cultivo y el estudio de sensibilidad, se cambiará, en mayores de 8 semanas y si es sensible a **cotrimoxazol** (10 mg/kg/día, cada 12 h).

## **CISTITIS**

### **1. Amoxicilina-ácido clavulánico:**

Dosis en mayores de 3 meses: formulación 8/1: 60-70 mg amoxicilina/kg/día, repartido cada 8 h; formulación 4/1: 40 mg amoxicilina/kg/día, repartido cada 8 h vía oral. Durante 5-7 días.

### **2. Cefuroxima-axetilo:**

Dosis: 15 mg/kg/día, repartido cada 12 h; máximo 1 g/día. Hay que tomarlo **con** comida. Durante 5 días.

## **COMENTARIOS FINALES**

Con la entrada en vigor en enero del año 2007 del Reglamento 1901/2006 del Parlamento y del Consejo Europeo, el llamado "Reglamento Pediátrico", y la obligación que esta norma imponía con respecto al desarrollo, tanto de Planes de Investigación Pediátricos (PIP) como de Planes de Farmacovigilancia especialmente adaptados, parecía que la concienciación sobre la necesidad de mejorar la disponibilidad fármacos para la edad pediátrica por fin tomaba forma.

Sin embargo, especialmente los infectólogos pediátricos en nuestro país, estamos asistiendo atónitos no solo a una disminución arbitraria de la posibilidad de inmunizar a nuestros niños, retirando la gratuidad de vacunas de gran calado como la del neumococo, cambiando a uso hospitalario vacunas que estaban incluidas en calendario como la de varicela o restringiendo para situaciones especiales la próxima vacuna frente a meningococo B; sino que además, los antibióticos con formulación pediátrica se ven cada vez más acorralados.

Hace solo unos meses, hemos vivido un cese en la comercialización de cefadroxilo, fármaco de elección para el tratamiento de infecciones estafilocócicas de la comunidad, que ha obligado a desviar la prescripción hacia cloxacilina, cefuroxima axetilo o incluso amoxicilina-clavulánico, peor tolerados por los niños y con importante repercusión sin duda en el ecosistema bacteriano y en el florecimiento de resistencias. La solución que se ha propuesto, pedirlo como medicamento extranjero, desanima a la mayoría de los pediatras que, con la presión asistencial en su atención diaria y el engorro para las familias, optan por recetar los que hay disponibles en las oficinas de farmacia.

De nuevo estamos inmersos en otra situación similar, esta vez con mucha mayor trascendencia, ya que el desabastecimiento de cefixima en solución para los niños tendrá repercusiones severas en caso de pielonefritis sin tratamiento empírico adecuado, y desde luego, un mayor impacto en el ecosistema y las resistencias bacterianas.

La disminución en el uso de cefadroxilo o cefixima facilita que las empresas farmacéuticas dejen de fabricar las formulaciones pediátricas porque no son rentables. La presentación de adultos en caso de cefixima (cápsulas) compite con otras alternativas adecuadas y, de hecho, nunca ha sido una primera elección de tratamiento en la pielonefritis, como sí lo es en pediatría.

La situación es más que preocupante y no parece que exista una sensibilidad especial en el campo de las infecciones en los niños. Por ello desde este Comité apelamos a las instituciones competentes a desarrollar actuaciones encaminadas a paliar esta situación.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado 14/04/13].
2. Piñero Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM, Mellado Peña MJ. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79:32-41.
3. Wu P, Shannon K, Phillips I. Effect of Hyperproduction of TEM-1  $\beta$ -Lactamase on In Vitro Susceptibility of *Escherichia coli* to  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:494-8.
4. Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, Villar M, Conejo MC, Bou G, et al. Epidemiological and Clinical Complexity of Amoxicillin-Clavulanate-Resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51:2414-7.
5. Oteo J, Campos J, Lázaro E, Cuevas O, García-Cobos S, Pérez-Vázquez M, et al. Increased Amoxicillin-Clavulanic Acid Resistance in *Escherichia coli* Blood Isolates, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:1259-62.
6. Mårild S, Jodal U, Sandberg T. Cefibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:521-6.