

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – CEFEMINOX

Medicamento	Apresentação	Titular de AIM
TENCEF	1 frasco para injectáveis contendo 2000 mg de pó para solução injectável	Tedec-Meiji Farma, S.A. - Sucursal

Data de autorização de utilização – 18-09-2008

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Data de cessação de autorização – 17-09-2012

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - O cefeminox sódico é um antibiótico de vasto espectro com actividade bactericida indicado no tratamento de infecções mistas causadas por estirpes sensíveis: peritonite secundária a infecções abdominais; profilaxia de infecções pós-operatórias quando os doentes foram sujeitos a uma cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Profilaxia de infecções pós-operatórias quando os doentes foram sujeitos a uma cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

É consensual a utilização de profilaxia antibiótica na cirurgia potencialmente contaminada e contaminada, visando a redução da incidência de infecção da ferida operatória e, conseqüentemente, da morbilidade peri-operatória e do tempo de hospitalização. A selecção dos antibióticos para uso profilático deve ser baseada na eficácia cientificamente provada, com um efeito mínimo na flora bacteriana normal e com escassos efeitos adversos. O cefeminox não corresponde a uma necessidade terapêutica não preenchida.

A sua eficácia e segurança são sobreponíveis ao comparador na indicação “profilaxia de infecções pós operatórias de cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada”.

Na ausência de indicadores clínicos de superioridade em relação às alternativas existentes, a opção pelo cefeminox é ditada pela comodidade de administração e pelos custos inferiores face à alternativa terapêutica comparadora.

Em Outubro de 2012, a empresa titular de AIM manifestou intenção de não prolongar o contrato celebrado com o INFARMED I.P., ao abrigo do n.º 11 do art.º 4.º e do art.º 5.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção atual, pelo que o contrato celebrado em 18-09-2008 cessou em 17-09-2012, data em que, ao abrigo do diploma acima mencionado, igualmente cessou a autorização de utilização do medicamento cefeminox nos hospitais do S.N.S., na indicação profilaxia de infecções pós-operatórias quando os doentes foram sujeitos a uma cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O cefeminox é uma cefamicina para administração parentérica com um amplo espectro de acção antibacteriana contra bactérias aeróbias e anaeróbias, assim como Gram positivas e negativas. O cefeminox é bactericida em concentrações facilmente atingíveis no sangue e nos tecidos contra as seguintes bactérias: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp.*, *Salmonella sp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Hemophilus influenzae*, *Campilobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Corynebacterium diphtheriae*. O cefeminox não tem acção contra a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo muito eficaz contra *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.* e *Clostridium sp.*,

incluindo a *Clostridium difficile*. É especialmente de destacar a actividade de cefeminox contra as enterobactérias e as bactérias anaeróbias comuns, a sua potencial actividade bactericida, a sua carência de efeito inóculo, a sua estabilidade contra β -lactamases e a sua capacidade em inibir algumas β -lactamases. No que respeita à actividade bactericida é de assinalar que esta ocorre em concentrações muito próximas da CMI e manifesta-se imediatamente após o contacto com os microorganismos.

O cefeminox possui um mecanismo de acção duplo, já que não só inibe a síntese das membranas celulares como outras cefalosporinas, como através dos resíduos de D-Cisteína inibe a união das lipoproteínas ao peptidoglicanos. Esta dupla acção confere ao cefeminox uma potente e rápida acção bactericida. Este facto explica a sua actividade no estado estacionário e ausência de efeito inóculo. O cefeminox é eficaz mesmo em condições de concentração decrescente. A acção bactericida do cefeminox não depende do tamanho do inóculo, sendo eficaz, mesmo sob concentrações decrescentes.

A eficácia clínica do cefeminox é muito superior à esperada a partir dos dados de susceptibilidade obtidos *in vitro*.

Os níveis séricos máximos obtidos após administração intravenosa de 2g e 1g de cefeminox sódico foram, respectivamente, de 117 e de 57 μ g/ml. Os níveis séricos do cefeminox permaneceram acima das CIM dos microorganismos mais frequentes durante mais

de 12 horas, o que lhe atribui um vasto alcance terapêutico. A semivida sérica do cefeminox é de 2,35 horas. O cefeminox não é metabolizado, sendo excretado em forma activa por filtração glomerular. As concentrações de cefeminox na urina são elevadas (cerca de 60% da dose após 6 horas). Em relação a outros parâmetros farmacocinéticos, o volume de distribuição é de 21 litros, a depuração total é de 120 ml/minuto e a (AUC EXP) corresponde a 260 mg.h/ml e 140 mg.h/ml (para dose de 2 e 1g, respectivamente). O facto da semivida, do volume de distribuição e da depuração não serem significativamente diferentes, quando se utiliza o teste de linearidade para comparar os dados correspondentes a 1 e a 2 g, sugere-nos que o modelo não fica saturado com as doses usadas. O aumento verificado na Cmax e na AUC de uma dose para outra é proporcional, o que confirma o comportamento linear do fármaco, assim como a sua insaturação.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Do leque de alternativas terapêuticas disponíveis, a escolha da cefoxitina como comparador foi baseada em ensaios clínicos controlados e aleatorizados que utilizaram cefeminox *versus* cefoxitina na profilaxia de infecções pós-operatórias de cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada. Não houve diferenças significativas entre os dois esquemas antibióticos, no que respeita aos indicadores primários ou secundários, sendo a eficácia e segurança do cefeminox sobreponível ao comparador. Como valor terapêutico

acrescentado admite-se uma maior conveniência posológica – administração endovenosa única *versus* 3 administrações endovenosas.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Os medicamentos têm eficácia considerada idêntica, apresentando o tratamento com cefeminox um custo de tratamento inferior à alternativa seleccionada como comparadora, numa análise de minimização de custos.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual. O contrato acima referido cessou em 17-09-2012, data em que, ao abrigo do diploma acima mencionado, igualmente cessou a autorização de utilização do medicamento cefeminox nos hospitais do S.N.S, na indicação profilaxia de infecções pós-operatórias quando os doentes foram sujeitos a uma cirurgia abdominal contaminada ou potencialmente contaminada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2

³ Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds Am Fam Physician 1998 Jun;57(11):2731-40

⁴ Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treat Guidel Med Lett. 2004 Apr;2(20):27-32

⁵ Hoellman D, Spangler D, Jacobs M, Appelbaum P. In vitro activities of cefminox against anaerobic bacteria compared with those of nine other compounds. Antimicrob Agents Chemoter 1998; 42: 495-501

⁶ Torres AJ, Valladares LD, Jover JM, Sánchez-Pernaute A, Frías J, Carcas AJ, Coronel P, Ródenas E, Pérez-Balcabao I, Fernández-Roblas R, Moreno M, Balibrea JL Cefminox versus metronidazole plus gentamicin intra-abdominal infections: a prospective randomized controlled clinical trial. Infection. 2000 Sep;28(5):318-22

⁷ Caldeira L, Teixeira I, Vieira I et al. Monitorização do consumo de antibióticos nos serviços de Cirurgia e de Ortopedia de Seis Hospitais SA. Acta Med Port 2006; 19:55-66