

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima Kabi 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión IV EFG
Cefepima Kabi 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión IV EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefepima Kabi 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión:
Cada envase de vidrio contiene 1 g de cefepima (como 1189,2 mg de cefepima dihidrocloruro monohidrato).

Cefepima Kabi 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión:
Cada envase de vidrio contiene 2 g de cefepima (como 2378,5 mg de cefepima dihidrocloruro monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Envases de vidrio con polvo blanco a amarillo pálido.
El pH de la solución reconstituida es 4,0-6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La cefepima está indicada en el tratamiento de infecciones graves.

En adultos y niños mayores de 12 años (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía hospitalaria
- Infecciones complicadas de las vías urinarias
- Infecciones complicadas intraabdominales
- Peritonitis asociada con diálisis en pacientes bajo Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Tratamiento de pacientes con bacteremia que se produce en asociación con, o que se sospecha que se asocia con, cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas.

La cefepima se puede usar en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha es debida a una infección bacteriana.

En niños de dos meses hasta 12 años y con un peso corporal \leq 40 kg:

- Neumonía hospitalaria
- Infecciones complicadas de las vías urinarias

Tratamiento de pacientes con bacteremia que se produce en asociación con, o que se sospecha que se asocia con, cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas.

La cefepima se puede usar en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha es debida a una infección bacteriana.

La cefepima se debe coadministrar con otros agentes antibacterianos siempre que las posibles bacterias causantes no estén dentro de su espectro de actividad.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cefepima se debe administrar por vía intravenosa (ver sección 4.2 “Forma de administración”) después de su reconstitución (ver sección 6.6).

La dosis depende de la gravedad, sensibilidad, localización y tipo de la infección, y de la edad y función renal del paciente.

Adultos y adolescentes (> 12 años) peso > 40 kg

Dosificación recomendada para adultos y adolescentes (> 12 años) peso > 40 kg con función renal normal

Gravedad de la infección	Dosis y vía de administración	Intervalo entre administraciones
Infecciones graves entre las que se encuentran: - Neumonía nosocomial - Infecciones complicadas de las vías urinarias - Infecciones complicadas intraabdominales.	2 g IV	12 h
- Peritonitis asociada con diálisis en pacientes bajo CAPD	Ver sección “Adultos con insuficiencia renal”	
Infecciones muy graves o potencialmente mortales que incluyen: - Episodios febriles ocasionados por infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos	2 g IV	8 h

La duración habitual de la terapia es de 7 a 10 días. No obstante, las infecciones más graves pueden requerir un tratamiento más largo. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración habitual de la terapia es de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

Lactantes y niños (de 2 meses a 12 años y peso ≤ 40 kg, con función renal normal)

Posología normal recomendada:

Lactantes de menos de 2 meses:

No hay suficientes datos clínicos que apoyen el uso de Cefepima en lactantes de menos de 2 meses.

Lactantes y niños mayores de 2 meses hasta 12 años y con peso corporal ≤ 40 kg:

Neumonía nosocomial, infecciones complicadas del sistema urinario:

50 mg/kg cada 12 horas durante 10 días.

Para las infecciones más graves, esa dosis se puede administrar cada ocho horas.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril:

50 mg/kg cada 8 horas durante 7-10 días.

Niños con peso > 40 kg:

Se deben adoptar las recomendaciones de dosis para adultos.

Para pacientes mayores de 12 años con peso corporal < 40 kg, se deben adoptar las dosis recomendadas para pacientes más jóvenes con peso corporal < 40 kg. La dosificación usada en niños no debe superar la dosis máxima recomendada para adultos (2 g cada 8 h).

Adultos con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima se debe ajustar para compensar la menor velocidad de eliminación renal. La dosis inicial de cefepima recomendada para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada debe ser la misma que la dosis usada para pacientes con función renal normal. Las dosis de cefepima recomendadas para mantenimiento en adultos y adolescentes (> 12 años) con insuficiencia renal se indican en la tabla a continuación.

Si solamente se dispone del nivel de creatinina, se puede utilizar la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft-Gault) para estimar el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debe representar el estado estacionario de la función renal:

Varones: Aclaramiento de creatinina (ml/min) = $\frac{\text{peso corporal (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado mediante la fórmula para varones

Dosificación de mantenimiento para adultos y adolescentes (> 12 años) con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada en función de la gravedad de la infección (+ intervalo de administración)	
	Infecciones muy graves o potencialmente mortales que incluyen - Episodios febriles ocasionados por infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos	Infecciones graves que incluyen - Neumonía nosocomial - Infecciones complicadas de las vías urinarias - Infecciones complicadas intraabdominales
> 50	(Dosis habitual, no se requiere ningún ajuste)	
	2 g cada 8 h	2 g cada 12 h
30-50	2 g cada 12 h	2 g cada 24 h
11-29	2 g cada 24 h	1 g cada 24 h
≤ 10	1 g cada 24 h	500 mg cada 24 h
Hemodiálisis*	500 mg cada 24 h	500 mg cada 24 h

* El modelo farmacocinético indica que en estos pacientes se requiere una reducción de la dosis. En pacientes que reciben cefepima y hemodiálisis al mismo tiempo, la dosis se debe establecer como se indica a continuación: una dosis inicial de 1 gramo el primer día de tratamiento con cefepima seguida de 500 mg los días posteriores. Durante los días de diálisis, la cefepima se deberá administrar después de la sesión de diálisis. Si fuera posible, la cefepima se debe administrar a la misma hora cada día.

Pacientes dializados

Para los pacientes dializados, ver la tabla anterior.

En pacientes que se someten a hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el cuerpo al iniciar la diálisis se eliminará durante un periodo de tres horas de diálisis.

En pacientes sometidos a Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD), la cefepima se puede administrar con las mismas dosis recomendadas para pacientes con función renal normal a intervalos de 48 horas.

Lactantes y niños de hasta 12 años con peso corporal ≤ 40 kg y función renal alterada

Debido a que la excreción por orina es la ruta principal de eliminación de la cefepima en niños (ver sección 5.2), se debe contemplar el ajuste de la dosis de cefepima en pacientes menores de 12 años con función renal alterada.

No hay datos clínicos disponibles para este grupo de pacientes. No obstante, puesto que las farmacocinéticas de la cefepima son comparables en pacientes pediátricos y adultos (ver sección 5.2), para pacientes pediátricos se recomiendan los mismos cambios en los regímenes de dosificación que para adultos.

Una dosis de 50 mg/kg para pacientes entre 2 meses y 12 años y una dosis de 30 mg/kg para bebés de 1 a 2 meses es comparable a una dosis de 2 g en adultos. Se aplica la misma prolongación de intervalos entre dosis y/o la misma reducción de dosis recomendada en la tabla anterior.

Si solamente está disponible el nivel de creatinina, se puede estimar el aclaramiento de creatinina mediante uno de los siguientes métodos:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{altura (cm)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

o

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{altura (cm)} - 3,6}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Insuficiencia hepática

Los pacientes con la función hepática alterada no requieren ningún ajuste de dosis.

Uso en personas de edad avanzada

Puesto que las personas de edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal, la dosis debe ser seleccionada con gran precaución y la función renal del paciente debe ser monitorizada (ver secciones 4.4 y 4.8). Se recomienda un ajuste de la dosis si la función renal está disminuida (ver secciones 4.2 “Adultos con insuficiencia renal” y sección 5.2).

Forma de administración

Vía de administración:

Después de una reconstitución apropiada Cefepima Kabi se puede administrar por **inyección intravenosa directa** en un intervalo de 3 a 5 minutos o se puede inyectar en el tubo de un equipo de

administración mientras el paciente recibe un fluido IV compatible o por vía **perfusión intravenosa** durante 30 minutos. Para las instrucciones de reconstitución/dilución del producto antes de administrarlo, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Cefepima está contraindicada en pacientes que han tenido reacciones previas de hipersensibilidad a la cefepima, a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1, a cualquier otra cefalosporina o a cualquier otro antibiótico beta-lactámico (p.ej., penicilinas, monobactamas y carbapenemes).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves y algunas veces fatales.

Antes de establecer terapia con cefepima, se deberá indagar para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad previas a la cefepima, los beta-lactámicos o a otros medicamentos.

La cefepima se deberá administrar con precaución a pacientes con historial de asma o diátesis alérgica. El paciente deberá ser monitorizado cuidadosamente durante la primera administración.

Si se produjera una reacción alérgica, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente. Reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de adrenalina u otras medidas de emergencia.

Actividad antibacteriana de la cefepima

Debido al espectro relativamente limitado de actividad antibacteriana de la cefepima, no es apropiada para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a menos que el patógeno ya esté documentado y se conozca que es sensible, o haya una alta sospecha de que el tratamiento con cefepima es eficaz para los patógenos más frecuentes (ver sección 5.1).

Sobreinfección

Igual que con otros antibióticos, su uso prolongado puede dar como resultado un crecimiento excesivo de organismos no sensibles. Si durante el tratamiento ocurriera una sobreinfección, deberán tomarse las medidas oportunas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida cefepima, cuya gravedad varía desde una diarrea leve a una colitis potencialmente mortal. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica precisa, ya que se han notificado casos de DACD hasta 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma DACD, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento continuado con antibióticos que no vayan dirigidos contra *C.difficile*.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min) u otras afecciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima se debe ajustar para compensar la menor velocidad de eliminación renal. Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas elevadas y prolongadas de antibiótico a partir de las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal u otras afecciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de mantenimiento de cefepima se deberá reducir cuando se administre en estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de insuficiencia renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los patógenos causantes de la misma (ver sección 4.2 y 5.2).

En la experiencia post-comercialización, se han descrito los siguientes efectos adversos graves encefalopatía reversible (trastornos de la consciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal (ver sección 4.8). La mayoría de los casos se dieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de interrumpir cefepima o después de la hemodiálisis; no obstante, algunos casos tuvieron un resultado fatal.

Personas de edad avanzada

De los más de 6400 adultos tratados con cefepima en los estudios clínicos, un 35% eran mayores de 65 años y un 16% eran mayores de 75 años. Cuando se administró a pacientes de edad avanzada la dosis habitual recomendada para pacientes adultos, la eficacia y seguridad clínica fueron comparables a la eficacia y seguridad clínica mostrada en los pacientes adultos, a menos que los pacientes presentasen insuficiencia renal. Hubo un aumento ligero de la vida media de eliminación y los valores de aclaramiento renal fueron inferiores a los mostrados en sujetos más jóvenes. Se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada que presenten alteración de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se sabe que cefepime se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas al fármaco puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los ancianos tienen mayor probabilidad de tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis y debe monitorizarse la función renal (ver secciones 4.8 y 5.2). En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal tratados a las dosis usuales de cefepima han aparecido reacciones adversas graves, como encefalopatía reversible (trastornos de la consciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal (ver sección 4.8).

Interferencia con pruebas serológicas

Se ha descrito una prueba de Coombs positiva, sin evidencia de hemólisis, en pacientes tratados con cefepima dos veces al día.

Los antibióticos cefalosporínicos pueden producir una reacción positiva falsa para la glucosa en orina con pruebas de reducción de cobre (solución de Benedict o Fehling o con tabletas de Clinitest), pero no con pruebas a base de enzimas (glucosa oxidasa) para glucosuria. Por lo tanto, se recomienda la utilización de pruebas de glucosa basados en reacciones de oxidasa de glucosa enzimática.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Se debe monitorizar cuidadosamente la función renal si se utiliza cefepima en combinación con medicamentos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos y diuréticos potentes.
- Las cefalosporinas pueden potenciar la acción de los anticoagulantes de estructura cumarínica.

- El tratamiento simultáneo con antibióticos bacteriostáticos puede afectar a la acción de antibióticos beta-lactámicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se ha observado reducción de la fertilidad en ratas. No hay datos acerca del efecto de cefepima sobre la fertilidad humana.

Embarazo

Estudios reproductivos realizados en ratones, ratas y conejos no han mostrado evidencia de daños fetal, sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario.

Lactancia

La cefepima se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. Debe tenerse precaución cuando se administre a dosis terapéuticas a mujeres lactantes; se deberá vigilar de cerca al bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, posibles reacciones adversas como estado alterado de conciencia, mareos, confusión o alucinaciones pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9)..

4.8. Reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluye las reacciones adversas del medicamento notificadas durante los ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización. La tabla se presenta según la Clasificación de Sistemas de Órganos, utilizando el término MedDRA más apropiado, y la frecuencia clasificada según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Frecuencia de las reacciones adversas					
Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis oral, infección vaginal	Candidiasis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba de Coombs positiva	Aumento del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial, anemia, eosinofilia	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia		Anemia aplásica ^a , anemia hemolítica ^a , agranulocitosis
Trastornos del sistema				Reacción anafiláctica,	Shock anafiláctico

inmunológico				angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Falso positivo en el ensayo de glucosa urinaria
Trastornos psiquiátricos					Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso			Dolor de cabeza	Convulsión, estado epiléptico no convulsivo, parestesia, disgeusia, mareo	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la consciencia, mioclonía ¹
Trastornos vasculares		Flebitis en el lugar de inyección		Vasodilatación	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea	Colitis pseudomembranosas, colitis, náuseas, vómitos	Dolor abdominal, estreñimiento	Molestias gastrointestinales
Trastornos hepato biliares		Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, urticaria, prurito		Síndrome de Stevens-Johnson ^a , necrólisis epidérmica ^a , eritema multiforme ^a
Trastornos renales y urinarios			Aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre		Nefropatía tóxica ^a , insuficiencia renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Prurito genital	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección	Pirexia, inflamación en el lugar de perfusión	Escalofríos	
Exploraciones complementarias		Aumento de fosfatasa alcalina			

^aReacciones adversas que son generalmente aceptadas como atribuibles a otros compuestos de su clase.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis grave, especialmente en pacientes con alteración renal, la hemodiálisis ayuda a eliminar la cefepima del organismo. La diálisis peritoneal no es de utilidad. Se ha notificado sobredosis accidental si se administran dosis altas a pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Los síntomas de sobredosis incluyen encefalopatía (alteraciones de la conciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía y ataques epilépticos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de cuarta generación, código ATC: J01D E01

El hidrocloreuro de cefepima es un polvo entre blanco y amarillo pálido; las soluciones reconstituidas de cefepima pueden variar en color de incoloro a ámbar.

Mecanismo de acción

La cefepima es un antibiótico de amplio espectro con actividad bactericida *in vitro* contra un gran número de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La cefepima ejerce su acción bactericida por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.

La cefepima presenta una rápida penetración en las células bacterianas Gram-negativas. Posee una alta afinidad con las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), en particular con PBP3 de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, y también con PBP2. La moderada afinidad con PBP1a y 1b probablemente también contribuye a la actividad bactericida global de la cefepima.

Mecanismo(s) de resistencia

La cefepima tiene una baja afinidad por las beta-lactamasas codificadas cromosómicamente y es muy resistente a la hidrólisis por la mayoría de las beta-lactamasas.

La resistencia bacteriana a la cefepima puede ser debida a uno o varios de los siguientes mecanismos:

- reducida afinidad de la cefepima por las proteínas de unión a la penicilina,
- producción de β -lactamasas que pueden hidrolizar la cefepima eficientemente (p. ej., varias del espectro ampliado y β -lactamasas mediadas por cromosomas),
- impermeabilidad de la membrana externa, que restringe el paso de la cefepima a las proteínas de unión a la penicilina en organismos Gram-negativos, bombas de eflujo para sustancias activas.

Puntos de corte

Los puntos de corte EUCAST V5.0 válidos desde el 01/01/2015 son los siguientes:

Organismo	Sensibilidad	Resistencia
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l,	> 4 mg/l,
Pseudomonas spp	$\leq 8^a$ mg/l	> 8 mg/l
Staphylococcus spp.	--b	--b
Streptococcus spp. (Groups A, B, C, G)	--c	--c
Streptococcus pneumoniae	$\leq 1^d$ mg/l	> 2 mg/l
Viridans group streptococci	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
Haemophilus influenzae	$\leq 0,25^d$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Puntos de corte no relacionados con las especies</i>	≤ 4 mg/l	$> 8^e$ mg/l
<p>a) Los puntos de corte están relacionados con una dosis elevada</p> <p>b) La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad a cefoxitina, excepto para ceftazidima, cefixima y ceftibuteno que no tiene puntos de corte y no debe ser utilizado para las infecciones estafilocócicas. Algunos de <i>S. aureus</i> resistentes a la meticilina son susceptibles a ceftarolina y ceftobiprol</p> <p>c) La sensibilidad de los grupos A, B, C y G de Streptococcus a las cefalosporinas se puede deducir de la sensibilidad a la bencilpenicilina.</p> <p>d) Los aislamientos con valores de CMI por encima del punto de corte sensibles son muy raros o están pendientes de publicación. Las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana en tal aislamiento deben repetirse y si se confirma el resultado del aislado se envía a un laboratorio de referencia. Hasta que no haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para aislados confirmados con valores de CMI por encima del punto de corte resistente al actual deben ser notificados como resistentes.</p> <p>e) Los puntos de corte se aplican a una dosis intravenosa diaria de 2 g x 2 y una dosis alta de al menos 2 g x 3</p>		

La prevalencia de la resistencia en las cepas bacterianas individuales puede variar según la región y el tiempo, por lo que se recomienda disponer de información local sobre la sensibilidad de las cepas antes de iniciar el tratamiento.

Especies frecuentemente sensibles
Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles a la meticilina)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. Cepas resistentes a la penicilina) ^o
Aerobios Gram-negativos

<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobios Gram-negativos
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies intrínsecamente resistentes
Aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)
Aerobios Gram-negativos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobios
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^oEn el momento de editar esta tabla no se disponía de información actualizada. Se asumió la sensibilidad que se recoge en la bibliografía primaria, los estándares de trabajo y las recomendaciones terapéuticas.

⁺ La tasa de resistencia es superior al 50% en al menos una región.

[%] Las cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son siempre resistentes.

³ En el entorno ambulatorio, la tasa de resistencia es <10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la cefepima es lineal en el intervalo de dosis de 250 mg a 2 g (IV). No varía durante el tratamiento.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima observadas en adultos varones después de una sola perfusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g durante 30 minutos son:

Concentraciones plasmáticas medias de cefepima (mcg/ml)

Dosis de cefepima	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
1 g IV.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

En comparación con los microorganismos comunes, se encuentra suficiente concentración terapéutica en los siguientes tejidos y fluidos biológicos: orina, bilis, líquido intersticial, líquido peritoneal, mucosa bronquial, apéndice y vesícula biliar. Estas concentraciones se describen en la siguiente tabla.

Concentraciones medias de cefepima en tejidos (mcg/g) y fluidos biológicos (mcg/ml)

Tejido o fluido	Dosis/vía de administración	Muestra: intervalo de tiempo medio (h)	Concentración media en tejidos (mcg/g) fluidos biol. (mcg/ml)	Concentración media plasmática (mcg/ml)
Orina	500 mg IV	0 - 4 *	292	4,9**
	1 g IV.	0 - 4 *	926	10,5**
	2 g IV.	0 - 4 *	3120	20,1**
Bilis	2 g IV.	9,4	17,8	9,2
Fluido peritoneal	2 g IV.	4,4	18,3	24,8
Líquido intersticial	2 g IV.	1,5	81,4	72,5
Mucosa bronquial	2 g IV.	4,8	24,1	40,4
Apéndice	2 g IV.	5,7	5,2	17,8
Vesícula biliar	2 g IV.	8,9	11,9	8,5
Líquido cefalorraquídeo	50 mg/kg/IV.	4,0	4,2	16,7
Espustos	2 g IV.	4,0	7,4	-
Próstata	2 g IV.	1,0	31,5	-

* Muestras de orina obtenidas con un intervalo de 0 a 4 horas después de la administración

** Muestra de plasma obtenida cuatro horas después de la inyección.

Concentraciones plasmáticas medias (PL), concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y coeficiente LCR/PL de cefepima*

Muestra después de Tiempo (horas)	Número de pacientes	Concentración plasmática (mcg/ml)	Concentración de líquido cefalorraquídeo (mcg/ml)	Coficiente LCR/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* pacientes de 3,1 meses a 12 años (media de 2,6 años)

Los pacientes con posible infección del sistema nervioso central han sido tratados con 50 mg/kg de cefepima vía perfusión intravenosa de 5 a 20 minutos cada ocho horas. En ciertos pacientes, se ha tomado una muestra de plasma y de líquido cefalorraquídeo después de aproximadamente 1/2, 1, 2, 4 y 8 horas después de terminar la perfusión en el segundo y tercer día del tratamiento.

La distribución de cefepima en los tejidos no se altera durante el intervalo de dosis de 250 mg - 2 g. El volumen de distribución medio en estado estacionario es de 18 litros. La unión a proteínas plasmáticas de la cefepima es < 16,4% y es independiente de la concentración sérica de cefepima.

Metabolismo o Biotransformación

La cefepima se metaboliza a N-metilpirrolidina que se convierte rápidamente en N-óxido. La recuperación en orina de cefepima inalterada representa aproximadamente el 85% de la dosis administrada; menos del 1% se recupera en forma de N-metilpirrolidina, el 6,8% como N-óxido y el 2,5% como un epímero de cefepima.

Eliminación

La vida media promedio de eliminación de la cefepima es aproximadamente de dos horas y no varía con respecto a la dosis administrada (250 mg a 2 g). No se ha observado acumulación en sujetos sanos que han recibido dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada ocho horas durante un periodo de nueve días.

El aclaramiento medio total es de 120 ml/min

El aclaramiento renal medio es de 110 ml/min; la eliminación se produce casi exclusivamente por mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular.

Personas de edad avanzada:

De los más de 6.400 adultos que fueron tratados con cefepima en los ensayos clínicos, el 35% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. Durante los ensayos clínicos en los que personas de edad avanzada recibieron la dosis habitual recomendada para adultos, la eficacia y la seguridad fue comparable a la observada en pacientes adultos más jóvenes, excepto si padecían insuficiencia renal. Los voluntarios sanos de 65 años o más que recibieron una única dosis intravenosa de 1 g de cefepima, mostraron un mayor AUC y valores menores de aclaramiento renal comparados con voluntarios sanos más jóvenes. Se recomienda el ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática:

No se observó ninguna alteración de la farmacocinética en sujetos con insuficiencia hepática que recibieron una dosis individual de 1 g. Por lo tanto, no es necesario modificar la dosis de cefepima, a menos que el sujeto también sufra de insuficiencia renal.

La farmacocinética de la cefepima no se modifica de forma clínicamente significativa en pacientes con mucoviscidosis.

Insuficiencia renal:

Los estudios con sujetos con diversos grados de insuficiencia renal han mostrado un aumento de la vida media de eliminación. Hay una relación lineal entre el aclaramiento corporal individual y el aclaramiento de creatinina en sujetos con insuficiencia renal.

El promedio de vida media de eliminación en pacientes dializados es de 13 horas (hemodiálisis) y de 19 horas para diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Población pediátrica:

Se ha evaluado la farmacocinética a dosis individuales y múltiples de cefepima en pacientes de entre 2 meses y 16 años que recibieron dosis de 50 mg/kg, administradas vía IV; se administraron dosis múltiples cada 8 o 12 horas por un periodo de al menos 48 horas.

Las concentraciones medias plasmáticas de cefepima después de la primera dosis fueron similares a las del estado estacionario y se constató una acumulación leve con la administración de dosis adicionales.

Los valores de los demás parámetros farmacocinéticos en lactantes y niños determinados después de la primera dosis y en estado estacionario no difirieron, independientemente de la dosificación programada (cada 12 o cada 8 horas). No hubo diferencias en los valores farmacocinéticos ni entre los pacientes de diferentes edades, ni entre hombres y mujeres.

Después de administrar una única dosis intravenosa, el promedio de aclaramiento corporal total fue de 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución fue de 0,3 l/kg. El promedio total de vida media de eliminación fue de 1,7 horas. La proporción de cefepima recuperada inalterada en la orina fue del 60,4% de la dosis administrada y el aclaramiento renal fue la principal vía de eliminación con un valor promedio de 2,0 ml/min/kg.

Las concentraciones de cefepima en el líquido cefalorraquídeo comparadas con las del plasma se indican en la tabla anterior "Concentraciones medias plasmáticas (PL), concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) y coeficiente LCR/PL de cefepima".

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran ningún peligro especial para humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración continuada, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad en la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L- arginina

6.2. Incompatibilidades

Como en la mayoría de antibióticos beta-lactámicos, las soluciones de cefepima no se deben añadir a soluciones a base de metronidazol o sulfato de netilmicina, debido a incompatibilidades físicas y química.

No obstante, si esta indicado un tratamiento concomitante, se deberá administrar por separado cada uno de estos antibióticos.

Precaución:

Estas soluciones son incompatibles con la aminofilina.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial antes de abrir

2 años

Después de reconstituir/diluir

Las soluciones de cefepima se deben usar inmediatamente después de su reconstitución.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante dos horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la dilución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y por lo general no deberían superar las 24 horas a 2 - 8 °C, a menos que la reconstitución se haya preparado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de reconstituir/diluir, ver sección 6.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefepima Kabi 1 g: 15 ml, envase de vidrio tipo III cerrado con tapón de goma de clorobutilo conteniendo 1 g de cefepima.

Cefepima Kabi 2 g: 15 ml, envase de vidrio tipo III cerrado con tapón de goma de clorobutilo conteniendo 2 g de cefepima.

Tamaño de envases:

1 envase de vidrio

10 envases de vidrio

50 envases de vidrio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, se recomienda revisar las soluciones parenterales para verificar que están libres de partículas.

La solución podría cambiar de color tras su almacenamiento (de incoloro a amarillo ámbar) sin que ello afecte a la potencia del producto.

Compatibilidades

Cefepima es compatible con los siguientes diluyentes y soluciones: cloruro de sodio 0,9% (con o sin 5% dextrosa), dextrosa 10%, solución Ringer (con o sin dextrosa 5%), M/6 lactato de sodio.

Instrucciones de reconstitución

Para la administración intravenosa **directa**, reconstituya Cefepima Kabi con agua para preparaciones de inyectables estéril, inyección de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%, para los volúmenes mostrados en la siguiente tabla, “Preparación de soluciones de cefepima”.

Para **perfusión** intravenosa, reconstituya **1 g o 2 g** de solución de cefepima, tal como se ha indicado anteriormente para la administración intravenosa directa; y agregue una cantidad apropiada de la solución resultante a un contenedor con un fluido IV compatible.

Preparación de soluciones de cefepima

Dosis y vía de administración	Volumen de diluyente que se debe agregar	Volumen disponible aproximado en el	Concentración aproximada de
-------------------------------	--	-------------------------------------	-----------------------------

	(ml)	envase (ml)	cefepima (mg/ml)
IV Envase de vidrio de 1 0g	10	11,4	90
Envase de vidrio de 2 0g	10	12,8	160

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FRESENIUS KABI ESPAÑA, S.A.U.
C/Marina 16-18
08005 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2015