

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima Accord 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
Cefepima Accord 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de cefepima como cefepima dihidrocloruro monohidrato.  
Cada vial contiene 2 g de cefepima como cefepima dihidrocloruro monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefepima Accord está indicado para el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos sensibles a cefepima:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía nosocomial y extrahospitalaria, exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica e infección bacteriana secundaria de bronquitis aguda;
- Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis, y no complicadas;
- Infecciones de la piel y tejidos blandos;
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis, e infección de las vías biliares;
- Infecciones ginecológicas;
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia, que ocurre en asociación con, o se sospecha que se asocia a cualquiera de las infecciones listadas arriba;
- Meningitis bacteriana en lactantes y niños;
- Tratamiento empírico en neutropenia febril.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Cefepima Accord puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Después de la reconstitución la solución tiene aspecto incoloro a ámbar.

La dosis y la vía de administración habituales varían según la gravedad de la infección, la función renal y el estado general del paciente.

Se recomienda la vía de administración intravenosa en pacientes con infecciones graves o que suponen una amenaza para la vida, especialmente si existe la posibilidad de shock.

Adultos y niños con peso corporal > 40 kg con función renal normal: según la tabla siguiente:

<b>Gravedad de la infección</b>	<b>Dosis y vía de administración</b>	<b>Intervalo de dosificación</b>
Infecciones leves a moderadas	1 g por vía intravenosa. o intramuscular.	12h
Infecciones moderadas a graves de la piel y de los tejidos blandos	2 g por vía intravenosa.	12h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	12h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	8h
Infecciones urinarias (IU) leves a moderadas	500 mg a 1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Otras infecciones leves a moderadas (no IU)	1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	Cada 12 h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	Cada 8 h

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días; las infecciones más graves podrían requerir un tratamiento más prolongado. En el tratamiento empírico de la neutropenia febril, normalmente el tratamiento debe tener una duración mínima de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

En pacientes que pesen  $\leq$  40 kg se recomienda la posología infantil.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal; se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Adultos con insuficiencia renal: La dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la velocidad de eliminación renal más lenta. En pacientes adultos con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis inicial de cefepima recomendada debe ser la misma que la de pacientes con función renal normal. La dosis de mantenimiento recomendada debe ajustarse a las instrucciones de la tabla siguiente.

Cuando solo esté disponible la creatinina sérica, puede utilizarse la fórmula (Cockcroft-Gault) para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debe representar el estado de equilibrio de la función renal:

Varones: Aclaramiento de creatinina (ml/min) = peso (kg) x (140 - edad)  
72 x creatinina sérica (mg/dl)

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada			
	(Dosis habitual, no se requiere ajuste)			
> 50	2 g 3 x día	2 g 2 x día	1 g 2 x día	500 mg 2 x día
30-50	2 g 2 x día	2 g 1 x día	1 g 1 x día	500 mg 1 x día
11-29	2 g 1 x día	1 g 1 x día	500 mg 1 x día	500 mg 1 x día
< 10	1 g 1 x día	500 mg 1 x día	250 mg 1 x día	250 mg 1 x día
Hemodiálisis*	500 mg 1 x día	500 mg 1 x día	500 mg 1 x día	500 mg 1 x día
<p>* Los modelos farmacocinéticos indican que es necesario reducir la dosis en estos pacientes. En pacientes que reciben cefepima y en hemodiálisis, la dosis es de 1 gramo como dosis de carga en el primer día de tratamiento seguida de 500 mg diarios para todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 gramo diario. En los días de diálisis, la cefepima debe administrarse después de la diálisis. La cefepima se debe tomar a la misma hora todos los días, siempre que sea posible.</p>				

### Pacientes con diálisis:

En pacientes sometidos a hemodiálisis, se eliminará aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al principio de la diálisis durante una diálisis de 3 horas. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua, cefepima podría administrarse a las mismas dosis que las recomendadas para pacientes con función renal normal, es decir, 500 mg, 1 g o 2 g, dependiendo de la gravedad de la infección, pero con un intervalo de 48 horas entre dosis.

Niños con función renal normal: en niños la dosis habitual recomendada es:

- Neumonía, infección urinaria, infección cutánea y de las estructuras cutáneas:

niños mayores de 2 meses y peso  $\leq 40$  kg: 50 mg/kg cada 12 horas durante 10 días; en infecciones más graves, observar el intervalo de 8 horas entre dosis.

- Septicemia, meningitis bacteriana y tratamiento empírico de la neutropenia febril:

niños mayores de 2 meses y peso  $\leq 40$  kg: 50 mg/kg cada 8 horas durante 7 a 10 días.

La experiencia en niños menores de 2 meses es limitada. Aunque se obtuvo experiencia con la dosis de 50 mg/kg, los datos del modelo farmacocinético obtenidos en niños mayores de 2 meses sugieren que en niños de 1 a 2 meses puede considerarse el uso de una dosis de 30 mg/kg cada 12 u 8 horas. La administración de cefepima en estos pacientes debe supervisarse atentamente.

En niños con un peso  $> 40$  kg, se recomienda utilizar la dosis indicada para adultos. No exceder la dosis máxima recomendada para adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia con la vía intramuscular en niños es limitada.

Niños con insuficiencia renal: puesto que la excreción urinaria es la vía de eliminación principal de la cefepima, debe ajustarse la dosis en niños con insuficiencia renal. Una dosis de 50 mg/kg en niños de 2 meses a 12 años y una dosis de 30 mg/kg en niños de 1 a 2 meses son comparables a una dosis de 2 g en adultos. Se recomienda el mismo intervalo entre dosis o la misma reducción de la dosis que la indicada para adultos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con alteraciones hepáticas.

### **4.3. Contraindicaciones**

Cefepima está contraindicado en pacientes que han tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a cefepima, a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1, a cualquier otra cefalosporina o a cualquier agente antibacteriano beta-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactamas y carbapenemes).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales al igual que con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos.

Antes de iniciar el tratamiento con cefepima debe realizarse previamente una cuidadosa investigación, con el fin de determinar si el paciente ha tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a cefepima, beta-lactámicos u otras medicaciones.

Cefepima debe administrarse con precaución en pacientes con historial de asma o diatesis alérgica. Durante la primera administración se debe monitorizar estrechamente al paciente. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren epinefrina y otro tratamiento adyuvante.

#### *Actividad antibacteriana de cefepima*

Cefepima no es apto para el tratamiento de algunos tipos de infección debido a su actividad antibacteriana de espectro relativamente limitado a menos que esté documentado y sea conocido que el patógeno es susceptible o hayan muchas sospechas de que el patógeno probablemente sea adecuado para el tratamiento con cefepima (ver sección 5.1).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min), u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima debe ajustarse, para compensar la eliminación renal más lenta. Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas del antibiótico altas y prolongadas a las dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u en otras condiciones que puedan comprometer la función renal, debe reducirse la dosis de mantenimiento de cefepima cuando se administra a estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de disfunción renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes de la misma. (ver sección 4.2 y 5.2).

Durante la etapa de post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas graves: encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia incluyendo 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 tras la interrupción de cefepima y/o tras hemodiálisis, sin embargo algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

#### *Clostridium difficile* asociada a diarrea

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

Los antibióticos deben ser administrados con precaución en pacientes que han demostrado alguna forma de alergia, en particular a medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica a cefepima, interrumpa el medicamento y aplique el tratamiento apropiado.

Como con otros antibióticos, el uso de cefepima puede dar lugar a desarrollar microorganismos resistentes. Si durante el tratamiento aparece superinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Se sabe que cefepima es sustancialmente excretada por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal deteriorada, debe tenerse cuidado en la selección de dosis y debe monitorizarse la función renal (ver sección 5.2). Eventos adversos graves (ver sección 4.8) incluyendo encefalopatía reversible (pérdida de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo condiciones no epilépticas) o insuficiencia renal han ocurrido en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que recibieron la dosis habitual de cefepime.

#### *Interferencia con los análisis de sangre*

En pacientes tratados con cefepima dos veces al día ha sido descrito un test de Coombs positivo, sin evidencia de hemólisis.

Los antibacterianos cefalosporínicos pueden producir una reacción falso-positivo de glucosa en orina con análisis reducidos de copper (solución de Benedict o Fehling o con comprimidos Clinistest) pero no con análisis basados en enzimas (glucosa-oxidasa) para glucosuria. Por ello se recomienda usar análisis de glucosa basados en reacciones enzimáticas de glucosa-oxidasa.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se recomienda supervisar la función renal si se administran otros fármacos con potencial nefrotóxico (es decir, aminoglucósidos y diuréticos potentes) durante el tratamiento con cefepima.

Las cefalosporinas podrían potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos.

El tratamiento concomitante con antibióticos bacteriostáticos puede interferir con la actividad de los antibióticos beta-lactámicos.

Interacción con pruebas diagnósticas

En pacientes tratados con cefepima, se informó de una prueba de Coombs positiva sin indicios de hemólisis.

En la prueba de glucosuria por reducción del cobre podría obtenerse un resultado falso positivo (preferiblemente debe utilizarse el método enzimático).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo:

En referencia a la cefepima, no existen datos clínicos sobre embarazos expuestos a ella.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Se debe proceder con precaución en la prescripción de este medicamento a mujeres embarazadas.

Lactancia:

La cefepima se excreta en la leche humana en cantidades muy bajas, por lo que se recomienda adoptar precauciones al administrar el medicamento a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se ha observado alteración de la fertilidad en ratas. No hay datos del uso de cefepima en la fertilidad en humanos.

#### **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. No obstante, posibles reacciones adversas como alteración del estado de consciencia, mareo, estado de confusión o alucinaciones podrían alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

#### **4.8. Reacciones adversas**

En ensayos clínicos (N = 5598), las reacciones adversas más habituales fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Las siguientes reacciones adversas se indican como definitiva, probable o posiblemente relacionada con cefepima.

Las frecuencias de reacciones adversas indicadas a continuación, comunicadas durante la experiencia clínica o la vigilancia poscomercialización, se definen empleando la convención siguiente:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)..

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación según órgano-sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDRA</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Anemia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Raras	Reacción anafiláctica, angioedema
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Cefalea
	Raras	Convulsiones, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la consciencia, mioclonía
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Flebitis en el lugar de inyección
	Raras	Vasodilación
	Frecuencia no conocida	Hemorragia*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Raras	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Enfermedad gastrointestinal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis tóxico-epidérmica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Aumento de urea en sangre, aumento de creatinina
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal, nefropatía tóxica*
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Raras	Prurito genital
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección

	Poco frecuentes	Fiebre, inflamación en el lugar de inyección
	Raras	Temblor
<i>Exploraciones complementarias</i>	Muy frecuentes	Prueba de Coombs positiva
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubinemia Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina
	Poco frecuentes	Falso positivo para glucosuria*

\* *Reacciones adversas que generalmente se aceptan como un efecto secundario de clase.*

El perfil de seguridad de la cefepima en niños y lactantes es similar al demostrado en adultos.

Como sucede con otros fármacos de la clase de las cefalosporinas, se han comunicado casos de encefalopatía (alteración del conocimiento, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), convulsiones, mioclonía y/o insuficiencia renal. La mayoría de los casos se produjo en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima que excedieron las recomendaciones (ver sección 4.4).

Como sucede con otras cefalosporinas, se han comunicado casos de anafilaxia, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia transitoria, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Durante los ensayos clínicos, los cambios en las pruebas analíticas fueron transitorios en pacientes con valores iniciales normales. Los cambios que se produjeron con una frecuencia entre el 1 % y el 2 % (excepto cuando se indica otra frecuencia) fueron: aumento de la alanina aminotransferasa (3,6 %), aspartato aminotransferasa (2,5 %), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, anemia, eosinofilia, aumento del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina (2,8 %) y prueba de Coombs positiva sin hemólisis (18,7 %). Se observaron aumentos transitorios de la uremia, la creatinina sérica y la trombocitopenia en el 0,5 % al 1 % de los pacientes. Se observaron leucopenia y neutropenia transitorias (< 0,5 %).

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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

En casos de sobredosis grave, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar la cefepima del organismo (la diálisis peritoneal no confiere ningún beneficio). Se han producido sobredosis accidentales al administrar dosis altas a pacientes con disfunción renal (ver secciones 4.2 y 4.4).



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de 4ª generación;

Código ATC: J01DE01

#### Mecanismo de acción

Cefepima es un antibiótico bactericida de amplio espectro, activo contra una amplia variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluidas muchas cepas resistentes a aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación.

Es altamente resistente a la hidrólisis provocada por la mayoría de las betalactamasas. Tiene una afinidad reducida por las betalactamasas cromosómicas y muestra una rápida penetración en las células de bacterias Gram-negativas.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

La actividad antibiótica depende del tiempo durante el cual la concentración libre en suero/orina supera la CMI.

#### Mecanismos de resistencia

La resistencia a bacterias de la cefepima puede depender de uno o varios mecanismos:

- Hidrólisis de betalactamasas. Cefepima es estable frente a la mayoría de las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas, pero puede ser hidrolizada por ciertas betalactamasas de amplio espectro que están presentes sobre todo en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y por enzimas cromosómicas.
- Afinidad reducida de las proteínas ligadoras de penicilina (PLP) a cefepima. Resistencia desarrollada a *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos provocada por mutación de PLP; resistencia de estafilococos a meticilina causada por la producción de PLP adicionales con afinidad reducida a cefepima.
- Membrana exterior no penetrable.
- Bombas de expulsión activa de fármaco.

Puede existir simultáneamente más de un mecanismo de resistencia en cada pared celular. En función de los mecanismos presentes, podría existir resistencia cruzada a varios o todos los demás betalactámicos y/u otros antibióticos.

Durante el tratamiento, podría desarrollarse resistencia a las siguientes especies: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (especialmente *aeruginosa*), *Morganella* y *Serratia*.

#### Valores críticos de concentración (puntos de corte)

Los valores de concentraciones críticas para diferenciar patógenos sensibles (S) de patógenos resistentes (R), según EUCAST (25/05/2009) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
Valores de concentraciones críticas no relacionados con la especie	S < 4 mg/l	R > 8 mg/l

Enterobacteriáceas	S ≤ 1 mg/l	R > 8 mg/ml
<i>Pseudomonas</i> <sup>a</sup>	S ≤ 8 mg/l	R > 8 mg/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,25 mg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,25 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 2 mg/ml
<i>Estreptococos A, B, C, G</i> <sup>b</sup>	-----	-----
Estafilococos <sup>c</sup>	-----	-----

a El valor de la concentración crítica es válido en dosis altas (2 g x 3).

b Basado en el valor de la concentración crítica para bencilpenicilina.

c Basado en el valor de la concentración crítica para metilina.

La prevalencia de la resistencia adquirida podría variar según la región y en el tiempo, para especies seleccionadas, y es recomendable tener información local sobre resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Por consiguiente, debe procurarse el asesoramiento de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que se ponga en cuestión la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativos, incluidas cepas productoras de betalactamasa
<i>Streptococcus, Pneumococcus</i>
<b>Microorganismos aerobios Gram-negativos</b>
<i>Acinetobacterium</i>
<i>Aeromonas spp</i>
<i>Citrobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>o</sup> incluidas cepas productoras de betalactamasa
<i>Klebsiella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup> incluidas cepas productoras de betalactamasa
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i>
<i>Providencia</i>
<i>Pseudomonas</i>
<i>Serratia</i>

<b>Especies para la cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Enterococcus</i>
<i>Listeria</i>
<b>Microorganismos aerobios Gram-negativos</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Microorganismos anaerobios</b>
<i>Bacterias anaerobias incluyendo Bacteroides</i>

<i>Clostridium difficile</i>
<b>Otras bacterias</b>
<i>Chlamydia</i>
<i>Mycoplasma</i>

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

La cefepima se absorbe completamente tras la administración por vía i.m.

### Distribución:

Adultos: Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima observadas en adultos varones después de una única perfusión i.v. (30 minutos) o después de perfusión i.m. en dosis de 500 mg, 1 g y 2 g se resumen en la Tabla 1; la Tabla 2 muestra las concentraciones medias en líquidos y tejidos biológicos. Tras la administración intramuscular, la cefepima se absorbe completamente.

Tabla 1: Concentraciones plasmáticas medias de cefepima (microgramos/ml)

<u>Dosis de cefepima</u>	<u>0,5 h</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>
<u>500 mg por vía i.v.</u>	<u>38,2</u>	<u>21,6</u>	<u>11,6</u>	<u>5,0</u>	<u>1,4</u>	<u>0,2</u>
<u>1 g por vía i.v.</u>	<u>78,7</u>	<u>44,5</u>	<u>24,3</u>	<u>10,5</u>	<u>2,4</u>	<u>0,6</u>
<u>2 g por vía i.v.</u>	<u>163,1</u>	<u>85,8</u>	<u>44,8</u>	<u>19,2</u>	<u>3,9</u>	<u>1,1</u>
<u>500 mg por vía i.m.</u>	<u>8,2</u>	<u>12,5</u>	<u>12,0</u>	<u>6,9</u>	<u>1,9</u>	<u>0,7</u>
<u>1 g por vía i.m.</u>	<u>14,8</u>	<u>25,9</u>	<u>26,3</u>	<u>16,0</u>	<u>4,5</u>	<u>1,4</u>
<u>2 g por vía i.m.</u>	<u>36,1</u>	<u>49,9</u>	<u>51,3</u>	<u>31,5</u>	<u>8,7</u>	<u>2,3</u>

Las concentraciones de cefepima en tejidos y líquidos biológicos específicos se indican en la Tabla 2.

En promedio, la unión de cefepima a proteínas séricas es del 16,4 % y es independiente de la concentración sérica.

Tabla 2: Concentraciones medias de cefepima en distintos tejidos (microgramos/g) y líquidos biológicos (microgramos/g)

<u>Tejido o líquido</u>	<u>Dosis (i.v.)</u>	<u>Tiempo después de la recogida (h)</u>	<u>Concentración media</u>
<u>Orina</u>	<u>500 mg</u>	<u>0-4</u>	<u>292</u>
	<u>1 g</u>	<u>0-4</u>	<u>926</u>

	<u>2 g</u>	<u>0-4</u>	<u>3120</u>
<u>Bilis</u>	<u>2 g</u>	<u>9,4</u>	<u>17,8</u>
<u>Líquido peritoneal</u>	<u>2 g</u>	<u>4,4</u>	<u>18,3</u>
<u>Líquido de ampollas</u>	<u>2 g</u>	<u>1,5</u>	<u>81,4</u>
<u>Mucosa bronquial</u>	<u>2 g</u>	<u>4,8</u>	<u>24,1</u>
<u>Expectoración</u>	<u>2 g</u>	<u>4,0</u>	<u>7,4</u>
<u>Próstata</u>	<u>2 g</u>	<u>1,0</u>	<u>31,5</u>
<u>Apéndice</u>	<u>2 g</u>	<u>5,7</u>	<u>5,2</u>
<u>Vesícula biliar</u>	<u>2 g</u>	<u>8,9</u>	<u>11,9</u>

#### Biotransformación:

Cefepima se metaboliza a N-metilpirrolidina y después se convierte rápidamente a N-óxido. Aproximadamente el 85 % de la dosis administrada se elimina en la orina de forma inalterada; se detectan concentraciones altas de cefepima inalterada en la orina. Menos del 1 % de la dosis administrada se elimina en orina como N-metilpirrolidina, el 6,8 % como N-óxido y el 2,5 % como el epímero de cefepima.

#### Eliminación:

La semivida de eliminación media de la cefepima es aproximadamente de 2 horas, y es independiente de la dosis en el intervalo de 250 mg a 2 g. No existen indicios de acumulación en sujetos sanos que reciben dosis de hasta 2 g intravenoso. cada 8 horas durante 9 días. El aclaramiento total del organismo es de 120 ml/min. El aclaramiento renal medio de la cefepima es de 110 ml/min, lo que indica una eliminación casi exclusivamente por la vía renal, principalmente por filtración glomerular.

#### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:** La semivida de eliminación está incrementada en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, por lo que se recomienda ajustar la posología.

**Insuficiencia hepática:** La farmacocinética de la cefepima no cambió en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis de 1 g. No es necesario ajustar la posología de la cefepima en esta población.

**Pacientes de edad avanzada:** Los voluntarios sanos de 65 años o más que recibieron una dosis única de cefepima 1 g intravenoso. tenían valores del AUC mayores y de aclaramiento renal menores que los adultos jóvenes.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

De los más de 6400 adultos tratados con cefepima en ensayos clínicos, el 35 % tenía 65 años o más y el 16 % 75 años o más. En estudios clínicos, cuando se administró a pacientes de edad avanzada la dosis recomendada para pacientes adultos, la seguridad y la eficacia clínica fueron comparables a las de pacientes adultos jóvenes, a menos que el paciente tuviera insuficiencia renal. Se produjo un ligero aumento de la semivida de eliminación y menores valores de aclaramiento renal en comparación con los de sujetos jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal (ver sección 4.2).

### Niños:

Se ha evaluado la farmacocinética de cefepima en dosis únicas y múltiples en pacientes de 2,1 meses a 11,2 años de edad con dosis únicas de 50 mg/kg en perfusión intravenosa. o inyección intramuscular.; se administraron múltiples dosis con intervalos de 8 o 12 horas durante al menos 48 horas.

Después de la administración intravenosa única, el aclaramiento total era de 3,3 ml/min/kg, con un volumen de distribución de 0,3 l/kg. La semivida de eliminación era de 1,7 horas, con una recuperación media de cefepima inalterada en orina del 60,4 % de la dosis administrada, siendo el aclaramiento renal la vía principal de eliminación (2,0 ml/min/kg).

Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima en equilibrio después de múltiples dosis intravenosas eran similares a las observadas después de la primera dosis, con solo una ligera acumulación después de dosis repetidas.

Después de la administración por vía intramuscular en condiciones de equilibrio, se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de cefepima en torno a 68 microgramos/ml a las 0,75 horas en promedio. La biodisponibilidad media era del 82 % después de la administración intramuscular.

Las concentraciones de cefepima en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en relación al plasma son las siguientes:

Tabla 2: Concentraciones medias en plasma y LCR en niños

Recogida de muestras (h)	N	Concentración plasmática (microgramos/ml)	Concentración en el LCR (microgramos/ml)	Razón LCR/plasma
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)

\* La edad de los pacientes varió de 3,1 meses a 12 años. Los pacientes en quienes se sospechaba la existencia de una infección del LCR recibieron 50 mg/kg cada 8 horas en forma de perfusión de 5 a 20 minutos. Se recogieron muestras de plasma y LCR en los momentos determinados al final de la perfusión en el segundo y tercer día de tratamiento.

Por otra parte: se ha observado una mejoría clínica con cefepima en el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística. La farmacocinética de la cefepima no cambió en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis única de 1 g y en pacientes con fibrosis quística. No es necesario ajustar la dosis de cefepima en esta población.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno. En pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, la cefepima no demostró ser genotóxica. No se observó ninguna reducción de la fertilidad en ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

L-Arginina (para ajuste del pH)

### 6.2. Incompatibilidades

No deben añadirse soluciones de Cefepima Accord a metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina y netilmicina debido a las posibles incompatibilidades físicas o químicas. No obstante, si está indicado un tratamiento concomitante con cefepima, debe administrarse por separado.

### 6.3. Periodo de validez

18 meses. No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Producto reconstituido:

Se ha demostrado que la estabilidad química y física del producto preparado se mantiene durante 12 horas como máximo a entre 20 y 25 °C o durante 24 horas a un máximo de entre 2 y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y reconstitución prevenga el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe usarse inmediatamente. Después de abrir por primera vez se debe conservar durante un periodo máximo de 24 horas a un máximo de entre 2 y 8 °C. Son responsabilidad del usuario otros plazos y condiciones de conservación.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Producto terminado: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Producto reconstituido: Para las condiciones de conservación, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefepima Accord 1 y 2 g polvo para solución inyectable se presenta en viales de vidrio de dosis única, con un tapón de elastómero y una cápsula flip-off.

Tamaño de las presentaciones: 1, 5, 10 ó 50 viales

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este producto es solamente para un único uso.

### *Administración intravenosa:*

- En la inyección intravenosa directa, Cefepima Accord debe reconstituirse con 10 ml de agua para inyectables, o solución de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %. La solución resultante debe inyectarse directamente en una vena (de 3 a 5 minutos) o en la cánula de un sistema de perfusión mientras el paciente está recibiendo un líquido intravenoso compatible.

- En perfusiones intravenosas, Cefepima Accord después de la reconstitución puede administrarse a través del tubo del sistema de perfusión o directamente en el líquido de perfusión. La solución debe administrarse durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

Administración intramuscular: En la preparación de la solución inyectable para administración i.m., utilizar como disolvente 3 ml de agua para inyectables o solución de hidrocloreuro de lidocaína al 0,5 % o 1 %.

Cefepima Accord es compatible con las siguientes soluciones: cloruro de sodio al 0,9 % (con o sin glucosa al 5 %), solución de Ringer lactato y dextrosa al 5 % o 10 % (con o sin dextrosa al 5 %), M/6 lactato de sodio para concentraciones de 1 a 40 mg/ml

Cefepima Accord puede administrarse simultáneamente con otros antibióticos o medicamentos siempre que no se utilicen la misma jeringa, el mismo vial de perfusión o el mismo lugar de inyección. Las soluciones de cefepima son compatibles con amikacina, ampicilina, clindamicina, heparina, cloruro de potasio y teofilina.

Al igual que otras cefalosporinas, después de la reconstitución la solución puede desarrollar un color amarillo, lo que no corresponde a una pérdida de actividad.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n,  
Edificio Est, 6ª planta.  
08039, Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Diciembre 2011

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018