

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 (1,19 g).
Cada vial contiene 2 g de cefepima como cefepima dihidrocloruro monohidrato (2,38 g).

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.
El pH de la solución reconstituida es 4,0-6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefepima Accord está indicado para el tratamiento de infecciones graves listadas a continuación provocadas por patógenos sensibles a cefepima (ver sección 4.4 y 5.1):

En adultos y niños mayores de 12 años y con un peso corporal ≥ 40 kg:

- Neumonía
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes bajo Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA)

En adultos:

- Infecciones agudas de las vías biliares

En niños menores de 12 años y con un peso corporal ≤ 40 kg:

- Neumonía
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis)
- Meningitis bacteriana (ver sección 4.4)

Tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada o que se sospecha que se asocia con cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Cefepima se puede utilizar en el tratamiento empírico de adultos, adolescentes y niños de entre 2 meses y 12 años con neutropenia febril que se sospecha que está provocada por una infección bacteriana. La monoterapia antimicrobiana puede no ser adecuada en pacientes con riesgo elevado de infecciones graves (p. ej. pacientes con un trasplante reciente de médula ósea, cuadro clínico inicial de hipotensión, neoplasia

hemática preexistente o neutropenia grave o prolongada). No existen datos suficientes para apoyar la eficacia de la monoterapia con cefepima en esos pacientes. Puede ser aconsejable realizar una politerapia con un antibiótico aminoglucósido o glucopéptido, teniendo en cuenta el perfil de riesgo de cada paciente.

Cefepima debe administrarse junto con otros antibióticos siempre que la gama de posibles bacterias causales no esté dentro de su espectro de actividad.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología y la forma de administración dependerán de la naturaleza y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno, la función renal y el estado general del paciente.

Pacientes con función renal normal:

Adultos y adolescentes de más de 40 kg de peso (aprox. de más de 12 años):

Dosis e intervalo de administración	
Infecciones graves: <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) • Infecciones agudas de las vías biliares 	Infecciones muy graves: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones intrabdominales complicadas • Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril
2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas

Bebés y niños (de 1 mes a 12 años y/o con un peso \leq 40 kg, con función renal normal)

Dosis (mg/kg de peso corporal), intervalo de administración y duración del tratamiento		
	Infecciones graves: <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) 	Infecciones muy graves: <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Meningitis bacteriana • Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril
Niños de más de 2 meses, peso corporal \leq 40 kg:	50 mg/kg cada 12 horas Infecciones más graves: 50 mg/kg cada 8 horas durante 10 días	50 mg/kg cada 8 horas durante 7-10 días
Bebés de 1 a 2 meses:	30 mg/kg cada 12 horas Infecciones más graves: 30 mg/kg cada 8 horas durante 10 días	30 mg/kg cada 8 horas durante 7-10 días

La experiencia en bebés de menos de 2 meses de edad es limitada. Las dosis recomendadas de 30 mg/kg cada 12 o cada 8 horas provienen de los datos farmacocinéticos de niños mayores de 2 meses y se consideran adecuadas para bebés de 1 a 2 meses.

Para los niños que pesan $>$ 40 kg se aplican las dosis recomendadas para adultos.

Para los pacientes mayores de 12 años con un peso corporal < 40 kg se aplican las dosis recomendadas para pacientes más jóvenes con un peso corporal < 40 kg.

No se debe sobrepasar la dosis diaria máxima recomendada de 2 g cada 8 horas en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima se debe ajustar para compensar la disminución de la velocidad de eliminación renal.

Adultos y adolescentes (> 12 años y peso corporal superior a 40 kg):

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se recomienda una dosis inicial de 2 g de cefepima.

La siguiente tabla indica las dosis de mantenimiento posteriores:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendadas: Dosis e intervalo de administración	
	Infecciones graves: • Bacteriemia • Neumonía • Infecciones complicadas de las vías urinarias (incluida la pielonefritis) • Infecciones agudas de las vías biliares	Infecciones muy graves: • Infecciones intrabdominales complicadas • Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril
> 50 (dosis habitual, no es necesario ajustarla)	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30-50	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11-29	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
≤ 10	0,5 g cada 24 horas	1 g cada 24 horas

Pacientes con diálisis:

En pacientes que reciben 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. Los modelos farmacocinéticos indican que es necesario reducir la dosis en estos pacientes. Se recomiendan las siguientes dosis:

Una dosis de carga de 1 g de cefepima el primer día del tratamiento, posteriormente, 500 mg al día excepto en los casos de neutropenia febril, para los que la dosis recomendada es de 1 g al día.

Los días de diálisis, se debe administrar cefepima después de la sesión de diálisis. Si es posible, cefepima se debe administrar a la misma hora todos los días.

En los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), se recomiendan las siguientes dosis:

- 1 g de cefepima cada 48 horas en caso de infecciones graves (bacteriemia, neumonía, infecciones complicadas del tracto urinario [incluida la pielonefritis], infecciones agudas de las vías biliares)
- 2 g de cefepima cada 48 horas en caso de infecciones muy graves (infecciones abdominales, peritonitis, tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril)

Bebés a partir de 1 mes de edad y niños de hasta 12 años con un peso corporal ≤ 40 kg

Una dosis de 50 mg/kg para pacientes de entre 2 meses y 12 años (ver sección 5.2) y una dosis de 30 mg/kg para bebés de 1 a 2 meses se pueden comparar con una dosis de 2 g en adultos, incluyendo la misma prolongación de los intervalos de administración que se muestran en la siguiente tabla.

Niños a partir de 2 meses de edad y hasta 40 kg de peso corporal (aprox. 12 años)

Dosis (mg/kg de peso corporal) e intervalo de administración		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Infecciones graves: <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) 	Infecciones muy graves: <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Meningitis bacteriana • Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril
> 50 (dosis habitual, no es necesario ajustarla)	50 mg/kg cada 12 horas	50 mg/kg cada 8 horas
30-50	50 mg/kg cada 24 horas	50 mg/kg cada 12 horas
11-29	25 mg/kg cada 24 horas	50 mg/kg cada 24 horas
≤ 10	12,5 mg/kg cada 24 horas	25 mg/kg cada 24 horas

Bebés de 1 a 2 meses de edad

Dosis (mg/kg de peso corporal) e intervalo de administración		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Infecciones graves: <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) 	Infecciones muy graves: <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Meningitis bacteriana • Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril
> 50 (dosis habitual, no es necesario ajustarla)	30 mg/kg cada 12 horas	30 mg/kg cada 8 horas
30-50	30 mg/kg cada 24 horas	30 mg/kg cada 12 horas
11-29	15 mg/kg cada 24 horas	30 mg/kg cada 24 horas
≤ 10	7,5 mg/kg cada 24 horas	15 mg/kg cada 24 horas

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada:

Ya que los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir una insuficiencia renal, la dosis se debe seleccionar con precaución y se debe monitorizar la función renal del paciente. Se recomienda ajustar la dosis si la función renal se ve disminuida (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento:

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. En general, cefepima se debe administrar durante al menos 7 días y no más de 14 días por ciclo de tratamiento. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración habitual del tratamiento es de 7 días o hasta la desaparición de la neutropenia.

Forma de administración:

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

Cefepima se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda (IM), inyección intravenosa directa durante un periodo de entre 3 y 5 minutos o inyectándola en el adaptador para inyección del equipo de infusión intravenosa cuando el paciente esté recibiendo un suero intravenoso compatible o mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Si se utiliza lidocaína como disolvente, la solución resultante nunca debe administrarse por vía intravenosa (ver sección 4.3). Se debe considerar la información en la Ficha Técnica de la lidocaína.

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

Cefepima se puede administrar mediante inyección intravenosa directa durante un periodo de entre 3 y 5 minutos, o inyectándola en el adaptador para inyección del equipo de infusión intravenosa cuando el paciente esté recibiendo un suero intravenoso compatible o mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

No se debe administrar una dosis única de 2 g de cefepima por vía IM.

Para obtener información sobre las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

Cefepima está contraindicado en pacientes que han tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a:

- cefepima,
- cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1,
- cualquier otra cefalosporina o,
- cualquier agente antibacteriano beta-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactamas y carbapenemes)

Debido a su contenido en L-arginina, este producto está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la L-arginina y acidosis. Por tanto, se aconseja tener precaución en casos de hiperpotasemia.

Cefepime Accord 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión.

Las contraindicaciones para la lidocaína deben descartarse antes de la inyección intramuscular de cefepima cuando se utiliza solución de lidocaína como disolvente (ver sección 4.4). Ver información en el Resumen de las Características del Producto de la lidocaína, especialmente las contraindicaciones. Las soluciones de cefepima que contienen lidocaína nunca deben administrarse por vía intravenosa..

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 diátesis alérgica. Durante la primera administración se debe monitorizar estrechamente al paciente. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Para reacciones de hipersensibilidad graves, puede ser necesaria la administración de epinefrina o el inicio de otras medidas terapéuticas adecuadas.

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 haya 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.

La función renal debe ser monitorizada con atención si se administran fármacos con potencial nefrotóxico, como los aminoglucósidos o los diuréticos potentes, junto con cefepima.

Clostridioides difficile asociada a diarrea

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridioides 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.

Uso en personas de edad avanzada

De los más de 6.400 adultos tratados con cefepima en los estudios clínicos, el 35 % tenía 65 años o más y el 16 % tenía 75 años o más. En los pacientes de edad avanzada de los estudios clínicos que recibieron la

dosis para adultos recomendada, la eficacia y seguridad clínicas eran comparables a la eficacia y seguridad clínicas de los pacientes adultos más jóvenes, a menos que los pacientes tuvieran insuficiencia renal. Se observó una prolongación mínima en la semivida de eliminación y unos valores de aclaramiento renal más bajos en comparación con los observados en personas más jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis si la función renal se ve comprometida (consulte las secciones 4.2 y 5.2)

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 Clinitest) 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.

Cefepime Accord 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión.

Uso de lidocaína:

En caso de que se utilice una solución de lidocaína como disolvente, las soluciones de cefepima solo deben utilizarse para inyección intramuscular. Las contraindicaciones de la lidocaína, las advertencias y otra información relevante que se detalla en el Resumen de las características del producto de la lidocaína deben considerarse antes de su uso (ver sección 4.3).

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción..

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:

No se dispone de datos suficientes relativos al uso de cefepima durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La cefepima atraviesa la barrera placentaria.

Dada la ausencia de experiencia clínica, únicamente se debe usar cefepima después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo, especialmente en los tres primeros meses de embarazo.

Lactancia:

Puesto que cefepima se excreta en la leche materna, únicamente se debe emplear cefepima durante la lactancia, después de una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo, por lo que deben tenerse en cuenta los efectos potencialmente negativos para el lactante (efectos sobre la flora intestinal con posible población de levaduras y sensibilización al antibiótico cefalosporina).

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad en humanos en tratamiento con cefepima. Los estudios de reproducción en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad..

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).

Se debe indicar a los pacientes que tengan precaución al conducir o usar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos (N = 5598), las reacciones adversas más habituales fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad.

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 $\leq 1/100$), 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).

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

Clasificación según órgano-sistema	Frecuencia	Término MedDRA
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Test de Coombs positivo
	Frecuentes	Prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial, 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 del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Glucosa en orina falsa positiva
<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 del oído y del laberinto</i>	Raras	Acúfenos
<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 hepatobiliares</i>	Frecuentes	Alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada
<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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Raras	Artralgia
<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,

* *Reacciones adversas que generalmente se aceptan como atribuibles a otros compuestos de la clase.*

Niños

El perfil de seguridad de cefepima en lactantes y niños es semejante al de adultos. En los ensayos clínicos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia de cefepima fue enrojecimiento cutáneo.

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).

Los síntomas de sobredosis incluyen encefalopatía (fallo de la consciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), crisis epilépticas mioclónicas y excitabilidad neuromuscular

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, Otros antibacterianos beta-lactámicos, Cefalosporinas de cuarta generación, Código ATC: J01DE01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de cefepima se basa en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana (en la fase de crecimiento) mediante la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PUP), como por ejemplo, las transpeptidasas, lo que se traduce en una acción bactericida.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

La eficacia es ampliamente dependiente del intervalo de tiempo durante el que las concentraciones del principio activo sobrepasan la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno involucrado.

Mecanismos de resistencia

Cefepima tiene una afinidad baja a las betalactamasas codificadas por cromosomas y es muy resistente a la hidrólisis de la mayoría de betalactamasas.

La resistencia de las bacterias a cefepima puede deberse a uno o varios de los siguientes mecanismos:

- Afinidad reducida de las proteínas de unión a la penicilina y la cefepima.
- Producción de betalactamasas capaces de hidrolizar eficazmente la cefepima (p. ej. varias lactamasas de espectro ampliado y cromosómicas).

- Impermeabilidad de la membrana externa, lo que limita el acceso de la cefepima a las proteínas de unión a la penicilina en organismos gramnegativos.
- Bombas de expulsión para sustancias activas.

Existe una resistencia cruzada parcial o completa entre la cefepima y otras cefalosporinas y penicilinas. La prueba de la cefepima se realiza usando la serie de dilución estándar. Se han determinado las siguientes concentraciones mínimas inhibitoras para los patógenos sensibles y resistentes:

Valores críticos de EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (01/01/2020)

Patógeno	Sensible	Resistente
Enterobacterales	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota ¹	nota ¹
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	nota ²	nota ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Estreptococos del grupo viridans	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Puntos de corte farmacocinéticos/farmacodinámicos (no relacionados con la especie) ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

1. La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas utilizadas para las infecciones estafilocócicas se infiere de la susceptibilidad a las cefoxitinas.
2. La sensibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad de la bencilpenicilina.

Sensibilidad

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.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluidas las cepas resistentes a la penicilina)°
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> °
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>

Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema durante el uso
--

Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Microorganismos aerobios gramnegativos
<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 resistentes por naturaleza
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus (resistente a la meticilina)</i>

Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^o No había datos actuales disponibles en el momento de publicar esta tabla. La sensibilidad se se asume en base a fuentes de información primarias, los estándares de trabajo y las recomendaciones terapéuticas.

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

[%] Las cepas que producen betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) son siempre resistentes.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son lineales dentro del intervalo de 250 mg a 2 g por vía intravenosa; no se diferencian en relación con la duración del tratamiento.

Absorción:

Tras la administración intravenosa de 2 g durante 30 minutos a voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) fueron de 126 a 193 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución:

Cefepima se distribuye de forma homogénea en los líquidos y los tejidos corporales. Dentro del intervalo de 250 mg a 2 g, la distribución tisular relativa de cefepima no varía en relación con la dosis administrada. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 18 l. No hay evidencia de acumulación en sujetos sanos cuando se administran dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante un periodo de 9 días. La unión a proteínas plasmáticas de cefepima es < 19 % y no depende de las concentraciones séricas. La semivida de eliminación media es de aproximadamente 2 horas.

Biotransformación:

La cefepima se metaboliza en una pequeña proporción. El metabolito urinario principal es el óxido N-metilpirrolidona, una amina terciaria, que solo supone alrededor del 7 % de la dosis.

Eliminación:

El aclaramiento total es un promedio de 120 ml/min. El aclaramiento renal promedio de cefepima es de 110 ml/min; esto muestra que la cefepima se elimina casi exclusivamente mediante mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular. La recuperación en orina de cefepima inalterada es de aproximadamente el 85 % de la dosis, lo que provoca una concentración de cefepima en orina elevada. Tras una administración intravenosa de 500 mg, cefepima dejó de ser detectable en el plasma tras 12 horas y en la orina tras 16 horas.

Pacientes de edad avanzada:

Se ha investigado la distribución de cefepima en hombres y mujeres de edad avanzada (> 65 años). La seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada son comparables a la de los adultos, aunque en los pacientes de edad avanzada se observó una ligera prolongación de la vida media de eliminación y unos valores más bajos en el aclaramiento renal. Se requiere ajustar la dosis cuando hay insuficiencia renal de forma concomitante (ver sección 4.2. Posología y forma de administración “Adultos con insuficiencia renal” y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo “Pacientes de edad avanzada”).

Población pediátrica:

Se evaluó la farmacocinética de cefepima en dosis únicas y múltiples en pacientes de entre 2 meses y 16 años. Recibieron dosis de 50 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa; las dosis múltiples se administraron cada 8 o 12 horas durante un periodo de al menos 48 horas.

Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima tras la primera dosis eran similares al estado estacionario y se observó una ligera acumulación en la administración de las dosis adicionales.

Otros parámetros farmacocinéticos en bebés y niños, determinados tras la primera dosis en el estado estacionario, no variaron, independientemente de la frecuencia de administración (cada 12 o cada 8 horas). No hubo diferencias farmacocinéticas en pacientes de distinta edad y distinto sexo.

Tras la administración de una única dosis intravenosa, el aclaramiento total medio fue de 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución fue de 0,3 l/kg. La semivida de eliminación media total fue de 1,7 horas. En la orina se recupera inalterada un 60,4% de cefepima de la dosis administrada y la excreción renal fue la vía de eliminación principal con un valor medio de 2,0 ml/min/kg.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, con un grado variable de intensidad, se produce una prolongación significativa de la semivida de eliminación. Existe una relación lineal en pacientes con insuficiencia renal entre la tasa de excreción total individual y el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

La semivida de eliminación media en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal grave es de 13 horas en el caso de la hemodiálisis y de 19 horas en el de diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Insuficiencia hepática:

La cinética de cefepima se mantiene invariable en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia hepática cuando se administra de una dosis única 1 g. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la capacidad carcinogénica. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la cefepima no es genotóxica. En ratas no se observaron efectos nocivos para la fertilidad.

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.

Tras la reconstitución:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Tras la dilución:

Las soluciones diluidas para perfusiones o las soluciones para administración intramuscular deben usarse inmediatamente.

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 transparente tipo III de dosis única, con un tapón de con caucho de clorobutilo 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

Tras la reconstitución la solución debe ser transparente, de incoloro a ambar y libre de partículas..

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 hidrocloreto de lidocaína al 0,5 % o 1 %.

Uso de lidocaína:

En caso de que se utilice una solución de lidocaína como disolvente, las soluciones de cefepima solo deben administrarse vía intramuscular. Se deben considerar las contraindicaciones, las advertencias y otra información relevante de la lidocaína que se detalla en la ficha técnica antes de su uso.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa.

La inyección IM con lidocaína como disolvente está indicada para niños mayores de 30 meses.

Cefepime Accord 2 g no debe usarse para administración intramuscular.

Administración intravenosa:

Cefepime Accord 1 g debe reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones 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 infusión mientras el paciente recibe un líquido intravenoso compatible.

Cefepime Accord 2 g debe reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones 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 infusión mientras el paciente recibe un líquido intravenoso compatible.

Dosis y vía de administración	Disolvente añadido (ml)	Volumen resultante (ml)	Concentración (aprox. en mg/ml)
1 g IM	3,0	4,2	240
1 g IV	10,0	11,2	90
2 g IV	10,0	12,5	160

Infusión intravenosa

Cefepime Accord 1 g 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 período de aproximadamente 30 minutos.

Cefepime Accord 2 g después de la reconstitución se puede administrar a través del tubo del sistema de perfusión o directamente en el líquido de perfusión. La solución debe administrarse durante un período de aproximadamente 30 minutos.

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 % (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. Solo se debe utilizar una solución libre de partículas.

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,
Edifici Est, 6ª planta.
08039, Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022