

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima NORMON 1 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG
Cefepima NORMON 2 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Cefepima NORMON 1 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión contiene 1 g de cefepima (como cefepima dihidrocloruro monohidrato)
Y una ampolla de agua para preparaciones inyectables

Cada vial de Cefepima NORMON 2 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión contiene 2 g de cefepima (como cefepima dihidrocloruro monohidrato)
Y una ampolla de agua para preparaciones inyectables

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Polvo de color blanco o casi blanco
Disolvente transparente e incoloro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos y adolescentes Infecciones causadas por patógenos sensibles a cefepima:

- neumonía
- infecciones graves del tracto urinario
- infecciones de la piel y de los tejidos blandos
- tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril:
En pacientes con neutropenia febril está indicada la monoterapia con cefepima.
En pacientes con alto riesgo de infecciones graves (p.ej. pacientes con trasplante de médula ósea reciente, con hipotensión como motivo principal de consulta, con una neoplasia hematológica subyacente o con neutropenia grave o prolongada), la monoterapia con antibióticos puede ser inadecuada. No se dispone de datos suficientes para confirmar la eficacia de la monoterapia con cefepima en estos pacientes.
- infecciones intra-abdominales graves/complicadas, incluidas peritonitis e infección de la vesícula biliar
- profilaxis en la cirugía intra-abdominal

Niños (de 2 meses a 12 años) Para el tratamiento de las infecciones causadas por patógenos sensibles a cefepima:

- neumonía grave
- infecciones graves del tracto urinario
- infecciones de la piel y de los tejidos blandos
- tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril:

La monoterapia con cefepima está indicada para los pacientes con neutropenia febril. En pacientes con riesgo alto de infecciones graves (p.ej. pacientes con trasplante de médula ósea reciente, con

hipotensión como motivo principal de la consulta, con neoplasia hematológica subyacente, o neutropenia grave o prolongada), la monoterapia con antibióticos puede ser inadecuada.

No se dispone de datos suficientes para confirmar la eficacia de la monoterapia con cefepima en estos pacientes.

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Cefepima puede administrarse por inyección intravenosa, por perfusión intravenosa corta (durante 30 min) o mediante inyección intramuscular profunda en una zona con elevada masa muscular.

Es preferible la administración intravenosa en pacientes con infecciones graves o potencialmente mortales, especialmente cuando existe la posibilidad de shock.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse durante un periodo de 3 a 5 minutos, directamente en vena o en el sistema de perfusión durante la perfusión de un fluido IV compatible.

Adultos y adolescentes con peso corporal superior a 40kg (aproximadamente mayores de 12 años):

Las dosis recomendadas para adultos y adolescentes con peso corporal superior a 40 kg con una función renal normal se presentan en la siguiente tabla:

Gravedad de la infección	Dosis y vía de administración	Intervalo de dosificación
Infecciones leves a moderadas	1 g IV o IM	12h
Infecciones moderadas a graves de la piel y de los tejidos blandos	2 g IV	12h
Infecciones graves	2 g IV	12h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g IV	8h

Para la profilaxis en la cirugía intra-abdominal, se administra una dosis única de 2 g por perfusión durante 30 minutos, 60 minutos antes de la intervención; posteriormente, debe administrarse 500 mg de metronidazol. La dosis de metronidazol debe reconstituirse y administrarse de acuerdo con el Resumen de las Características del Producto oficial. Debido a la incompatibilidad entre cefepima y metronidazol, estas dos sustancias activas no deben administrarse juntas (ver sección 6.2). Antes de la perfusión del metronidazol, se recomienda que el tubo de perfusión sea vaciado con un fluido compatible. Si la intervención dura más de 12 horas, la perfusión deberá repetirse después de 12 horas.

Población pediátrica:

	Niños > 2 meses hasta aproximadamente 12 años, de un peso corporal de 40 kg
--	---

Tipo de infección	Dosis	Intervalo de dosificación	Duración
Neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y de los tejidos blandos	50 mg/kg	12h	10 días
		Infecciones graves: 8h	
Meningitis bacteriana, tratamiento empírico de la neutropenia febril	50 mg/kg	8h	7-10 días

La experiencia con niños menores de 2 meses es limitada. En base a los datos obtenidos en el grupo de edad >2 meses, se recomienda, basándose en un modelo farmacocinético, que niños entre 1 y 2 meses edad deberían administrarse dosis de 30 mg/kg cada 12 h ó cada 8 h. La dosis de 50 mg/kg para pacientes > 2 meses y la dosis de 30 mg/kg para pacientes entre 1 y 2 meses son comparables a una dosis de 2 g en adultos. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se les administra Cefepima NORMON.

En pacientes pediátricos > 40 kg, se siguen las instrucciones de dosificación para adultos. Los pacientes con peso corporal ≤ 40 kg deben recibir dosis reducidas (ver población pediátrica). La dosis en los pacientes pediátricos no debe exceder la dosis máxima diaria para adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia con la administración intramuscular en pacientes pediátricos es limitada. Los datos sobre la absorción de cefepima cuando se administra por vía intramuscular en pacientes pediátricos son limitados.

Pacientes edad avanzada:

No se requiere ajustar la dosis, excepto en casos que padezcan insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática en adultos:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal en adultos:

Cefepima se excreta por vía renal casi exclusivamente por filtración glomerular. Por tanto, en pacientes con disfunción renal (IFG < 50 ml/min) debe ajustarse la dosis de cefepima para compensar la eliminación renal más lenta. La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal (excepto en casos de diálisis, ver abajo) es la misma que la de pacientes con función renal normal. Si se dispone solamente del valor de creatinina sérica (CrS mg/dl), puede utilizarse la ecuación de Cockcroft para estimar el aclaramiento de creatinina (ClCr). La creatinina sérica debe representar la función renal en estado de equilibrio:

Pacientes varones: $ClCr \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times CrS \text{ (mg/dl)}}$

$$72 \times CrS \text{ (mg/dl)}$$

Pacientes mujeres: $ClCr \text{ (ml/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado utilizando la fórmula para varones.}$

La siguiente tabla muestra la dosificación de mantenimiento para pacientes adultos con disfunción renal:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada		
	(Dosis habitual, sin necesidad de ajuste de dosis)		
> 50	2 g	2 g	1 g
	cada 8 h	cada 12 h	cada 12 h

30-50	2 g cada 12 h	2 g cada 24 h	1 g cada 24 h
11-29	2 g cada 24 h	1 g cada 24 h	500 mg cada 24 h
≤ 10	1 g cada 24 h	500 mg cada 24 h	250 mg cada 24 h
Hemodiálisis	500 mg cada 24 h	500 mg cada 24 h	500 mg cada 24 h

Pacientes dializados:

Durante la hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente al inicio de la diálisis se eliminará durante una sesión de diálisis de 3 horas. La farmacocinética indica que es necesaria una reducción de la dosis en los pacientes dializados. En estos pacientes, cefepima debe ser dosificado de la siguiente manera: 1 g cefepima el primer día del tratamiento, seguidos de 500 mg /día para todas las infecciones, exceptuando la neutropenia febril. Los días de la diálisis, cefepima debe administrarse después de la hemodiálisis. Cuando sea posible, cefepima debe administrarse siempre en el mismo momento cada día.

En los casos de diálisis peritoneal ambulatoria continua, se administra cefepima a las mismas dosis recomendadas que en pacientes con función renal normal, pero solamente a intervalos de 48 horas.

Niños con insuficiencia renal:

Debido a que la eliminación tiene lugar principalmente por vía renal (ver sección 5.2), debe ajustarse también la dosis en los pacientes menores de 12 años de edad con insuficiencia renal.

Una dosis de 50 mg/kg (pacientes entre 2 meses y 12 años de edad) y una dosis de 30 mg/kg (pacientes entre 1 y 2 meses) son comparables con dosis de 2 g en adultos.

Dosis de mantenimiento en niños entre 2 meses y 12 años con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada en niños > 2 meses hasta los 12 años
> 50	Dosis habitual, no requiere ajuste: 50 mg/kg cada 8h / 50 mg/kg cada 12h
30-50	50 mg/kg cada 12h / 50 mg/kg cada 24h
11-29	50 mg/kg cada 24h / 25 mg/kg cada 24h
≤10	25 mg/kg cada 24h / 12.5mg/kg cada 24h

Si solo se dispone del valor de creatinina sérica (CrS), el aclaramiento de creatinina (ClCr) puede determinarse utilizando la siguiente fórmula.

$$\text{ClCr (ml/ min/ 1,73 m}^3) = \underline{0,55 \times \text{altura (cm)}}$$

$$\text{CrS (mg/ dl)}$$

O

$$\text{ClCr (ml/ min/ 1,73 m}^3) = \underline{0,52 \times \text{altura (cm)} - 3,6}$$

CrS (mg/ dl)

La duración del tratamiento depende del cuadro clínico. En general, el tratamiento siempre se debe continuar por unos pocos días más después de la reducción de la fiebre y la resolución de los síntomas patológicos. La duración del tratamiento es habitualmente de 7 a 10 días; no obstante, puede ser necesario un tratamiento más largo en infecciones más graves. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración del tratamiento es generalmente de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

Este medicamento debe reconstituirse antes de utilizarlo. Para las instrucciones de reconstitución del producto antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Cefepima está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1, otras cefalosporinas y antibióticos beta-lactámicos. En los casos de alergia a penicilina, es necesario vigilar la aparición de signos por una posible alergia cruzada. Debido a su contenido en L-arginina, Cefepima está especialmente contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la L-arginina y acidosis. Por lo tanto se recomienda precaución en casos de hiperpotasemia.

Debe tenerse precaución en pacientes con historia alérgica, en especial a medicamentos, o en pacientes con asma bronquial, urticaria y fiebre del heno.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con alteración de la función renal, p.ej. reducción de la diuresis debido a la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, debe ajustarse la dosis de Cefepima, 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 patógenos causantes de la misma. (ver sección 4.2 y 5.2).

Durante la etapa de post-comercialización se han notificado reacciones adversas graves, incluida la encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia con 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 habían recibido dosis de Cefepima superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron tras la interrupción del tratamiento y/o tras hemodiálisis, pero también hubo casos con un desenlace fatal.

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 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*.

Antes de iniciar el tratamiento con cefepima, como con otros antibióticos beta-lactámicos, debe realizarse previamente una cuidadosa investigación, con el fin de determinar si el paciente ha tenido reacciones de

hipersensibilidad a cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otras medicaciones. En el caso de alergia a penicilina, es necesario vigilar los signos de una posible alergia cruzada (ver sección 4.3). Si ocurre una reacción alérgica a cefepima, el tratamiento debe interrumpirse. Las reacciones de hipersensibilidad grave requieren tratamiento de emergencia.

Como sucede con otros antibióticos, la utilización de Cefepima puede provocar el crecimiento de organismos no sensibles. Si durante el tratamiento ocurriera una sobreinfección, deberán tomarse las medidas oportunas.

La función renal debe monitorizarse cuidadosamente si se administra una medicación potencialmente nefrotóxica simultáneamente con Cefepima, p.ej., aminoglucósidos o diuréticos potentes. Es necesario monitorizar el equilibrio ácido-base.

Pacientes de edad avanzada

De los más de 6.400 adultos tratados con cefepima que formaron parte de los estudios clínicos, un 35 % eran mayores de 65 años, y un 16% eran mayores de 75 años. Cuando en los estudios clínicos se administró la dosis normal para adultos a pacientes geriátricos, la seguridad y la eficacia fue comparable a la que se muestra en pacientes no geriátricos, siempre que esos pacientes no padecieran insuficiencia renal.

Comparado con pacientes más jóvenes, hubo una ligera prolongación de la vida media de eliminación y el aclaramiento renal fue inferior. La dosis se debe ajustar en los casos con disfunción renal (ver sección 4.2).

Debido a que cefepima se excreta mayoritariamente por vía renal, el riesgo de efectos tóxicos es mayor en pacientes con disfunción renal.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis para estos pacientes y debe monitorizarse la función renal (ver secciones 4.8 y 5.2).

En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal tratados con dosis no ajustadas 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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con cefepima, en casos raros, el test de Coombs puede dar un resultado falso positivo (ver sección 4.8). Los métodos no-enzimáticos para determinar la glucosa en orina pueden dar también un resultado falso positivo. La función renal se debe monitorizar durante el uso concomitante de diuréticos del asa o aminoglucósidos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad y embarazo:

No se ha establecido la seguridad de cefepima en mujeres embarazadas.

Respecto a la toxicidad reproductiva, en los estudios con animales no se muestra ningún efecto nocivo directo ni indirecto (ver sección 5.3)

Cefepima NORMON no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con cefepima.

Lactancia:

No se esperan efectos en el recién nacido/lactante durante la lactancia, ya que cefepima se excreta en muy pequeñas cantidades en la leche materna. No obstante, debe extraerse la leche durante el tratamiento con cefepima y desecharse

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cefepima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos se clasifican en las siguientes categorías, de acuerdo con la clasificación órgano-sistema, terminología MedDRA y frecuencias MedDRA: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ 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.

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	Aumento del tiempo de protrombina y del 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
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Resultados falso-positivos en el ensayo de glucosa urinaria
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Dolor de cabeza
	Raras	Crisis epilépticas, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la consciencia, mioclonía
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Flebitis/tromboflebitis 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 (incl. colitis pseudomembranosa), náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal,

		estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Molestias gastrointestinales
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Exantema
	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 BUN y de la creatinina sérica
	Frecuencia no conocida	Fallo 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 e inflamación en lugar de inyección
	Poco frecuentes	Fiebre
	Raras	Escalofríos
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina

* Esta reacción adversa está comúnmente aceptada como un efecto secundario de clase.

El perfil de seguridad de Cefepima en bebés, lactantes y niños, fue similar al de los adultos. En los estudios clínicos, la reacción adversa más frecuente que tiene una relación causal con cefepima fue la erupción.

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 intoxicación grave, especialmente en pacientes con función renal anormal, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar cefepima del organismo. La diálisis peritoneal no es de utilidad. Puede suceder una sobredosis no intencionada cuando se administran dosis elevadas a pacientes con función renal reducida (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 (ver sección 4.8).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico : Otros antibióticos beta-lactámicos, cefalosporinas de 4ª generación;

Código ATC: J01DE01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de cefepima se basa en la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana (en la fase de crecimiento), debido a la inhibición de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) p.ej. transpeptidasas. Esto comporta una acción bactericida.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia depende en gran medida de la duración del tiempo durante el cual los niveles del medicamento son mayores que la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo implicado.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a cefepima puede basarse en los siguientes mecanismos: Inactivación mediante beta-lactamasas. Ciertas beta-lactamasas pueden hidrolizar cefepima, especialmente las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), ocurriendo por ejemplo en cepas de *Escherichia coli* o de *Klebsiella pneumoniae*.

Baja afinidad de las PBPs a cefepima: La resistencia adquirida por los pneumococos y otros estreptococos es debida a las modificaciones de las PBPs existentes como consecuencia de mutaciones. Por otro lado, la formación de una PBP adicional, con baja afinidad a cefepima, es la responsable de la resistencia de estafilococos meticilin (oxacilin) resistentes.

En las bacterias Gram-negativas, la penetración inadecuada de cefepima a través de la pared bacteriana externa puede ser insuficiente para la inhibición de las PBPs.

Cefepima puede ser transportada activamente desde la célula mediante bombas de expulsión.

Hay una resistencia cruzada completa o parcial entre cefepima y otras cefalosporinas y penicilinas.

Puntos de corte

El ensayo con cefepima se realiza utilizando series de diluciones estándar. Se han determinado las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para gérmenes sensibles y resistentes:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing versión 4.0 2014-01-01) puntos de corte

Patógeno	Sensibilidad	Resistencia
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i> *	-----*	-----*
<i>Streptococcus spp.</i> **	-----**	-----**
(Grupos A, B, C, G)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
Grupo <i>Staphylococcus</i> : <i>Viridans</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Puntos de corte no relacionados con especies específicas***	≤ 4 mg/l	> 8 mg/ml

* Para estafilococos se deduce de la sensibilidad a cefotaxima

** Para estafilococos se deduce de la sensibilidad a bencilpenicilina

*** Se basa principalmente en la farmacocinética plasmática.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica. Por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Debe solicitarse asesoramiento a los expertos, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea tal que resulte cuestionable la utilidad de cefepima. Especialmente en el caso de infecciones graves o de fracaso en el tratamiento, se debe buscar un diagnóstico microbiológico con detección del patógeno y su sensibilidad a cefepima.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles a penicilina) ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. cepas resistentes a penicilina)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^o
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> #1
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Microorganismos Aerobios Gram-negativos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ⁺
Especies con resistencia inherente
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes a meticilina)
Microorganismos Anaerobios
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

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

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

[#] En las unidades de cuidados intensivos, la tasa de resistencia es >10%.

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

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

¹ En aislados de grupos de pacientes especiales, p.ej. pacientes con fibrosis quística, el grado de resistencia es >10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de cefepima son lineales en el rango entre 250 mg y 2 g IV y en el rango entre 500 mg y 2 g IM; no varían con respecto a la duración del tratamiento.

Absorción:

En su mayor parte Cefepima se absorbe completamente tras la administración IM.

Tras la administración IV en voluntarios sanos de 2 g durante 30 minutos, los picos de concentración plasmática (C_{max}) estuvieron entre 126 - 193 µg/ml y tras la administración IM de esta misma dosis en 57,5 µg/ml.

Distribución:

Cefepima se distribuye bien en los fluidos y tejidos corporales.

La distribución tisular relativa de cefepima no varía en función de la dosis administrada en el rango de 250 mg a 2 g. El volumen de distribución promedio en estado de equilibrio es de 18 l. No hay evidencia de acumulación en los sujetos sanos que reciben una dosis de 2 g IV cada 8 horas durante un período de 9 días.

La unión a proteínas plasmáticas es < 19% e independiente de la concentración sérica de cefepima.

La vida media de eliminación es aproximadamente de 2 horas.

Metabolismo:

Cefepima experimenta un metabolismo mínimo. El principal metabolito excretado por orina es el óxido N-metilpirrolidona, una amina terciaria, que representa aproximadamente sólo el 7% de la dosis.

Eliminación:

El aclaramiento total, es por término medio de 120 ml/min. El aclaramiento renal promedio de cefepima es de 110 ml/min; esto muestra que cefepima se elimina casi exclusivamente por vía renal, principalmente por filtración glomerular. El 85% de la dosis de cefepima se recupera inalterada en orina, por lo que las concentraciones de cefepima en orina son altas. Después de transcurridas 12 horas de la administración de una dosis de 500 mg por vía IV, las concentraciones plasmáticas de cefepima son indetectables, así como tras 16 horas en orina.

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 es comparable 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 “Insuficiencia renal en adultos” y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo “Pacientes de edad avanzada”).

La cinética de cefepima se mantiene inalterada cuando se administran dosis únicas de 1 g en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia hepática. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Niños:

Se ha estudiado la farmacocinética de cefepima en pacientes entre 2 meses y 16 años. Se administró una dosis única de 50 mg/kg peso (perfusión IV o inyección IM) – o dosis múltiples de 50 mg/kg cada 8 o 12 horas durante por lo menos 48 horas.

Absorción: La biodisponibilidad promedio fue del 82% después de inyección IM.

Distribución: Las concentraciones plasmáticas medias después de la dosis inicial fueron similares a las que se alcanzaron en el estado de equilibrio. Se observó únicamente una ligera acumulación en el régimen de dosis múltiples. En el estado de equilibrio tras inyección IM el valor promedio de los picos plasmáticos que se alcanzó fue de 68 µg/ml tras 0,75 horas. Después de la inyección IM, la media de las concentraciones en el estado estacionario fue de 6,0 µg/ml después de 8 horas.

Eliminación: Tras una dosis única (IV), el aclaramiento total medio fue 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución medio fue de 0,3 l/kg. La semivida de eliminación media fue de 1,7 horas. En la orina se recupera inalterada el 60,4% de la dosis administrada. Cefepima, se excreta principalmente por vía renal y el aclaramiento renal medio es de 2,0 ml/min/kg.

Otros parámetros farmacocinéticos fueron los mismos en lactantes y niños después de la primera dosis y en el estado de equilibrio, con un intervalo de dosis de 12 u 8 horas. No hubo diferencias farmacocinéticas en niños de distintas edades (2 meses - 12 años) o entre niños y niñas.

Insuficiencia renal:

Los estudios realizados con pacientes que presentaban distintos grados de disfunción renal, han demostrado una prolongación significativa de la vida media de eliminación cuando existe disfunción renal. Hay una relación lineal entre el aclaramiento total y el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes dializados -hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua- la semivida es de 13 a 19 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos obtenidos en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción y en el desarrollo, indican que no hay un especial peligro para las personas.

No se han llevado a cabo estudios con animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L-Arginina en el vial

Agua para preparaciones inyectables en la ampolla

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones de Cefepima no deben mezclarse con los siguientes antibióticos: metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina y sulfato de netilmicina, debido a la posible incompatibilidad física o química. En el caso de que el tratamiento concomitante esté indicado, estos antibióticos deben administrarse por separado.

Si la solución o el envase lo permiten, todos los productos parenterales antes de la administración deben inspeccionarse visualmente para ver si hay partículas.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos que se mencionan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años. Conservar por debajo de 30°C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Reconstitución del producto:

Las soluciones reconstituidas y diluidas deben administrarse inmediatamente tras su preparación.

Desde un punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura y reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse 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 NORMON 1g:

- Vial: de vidrio cerrado con un tapón elastómero y sellado con una cápsula de aluminio slip-off
- Ampolla: vidrio

Los envases contienen un vial y una ampolla y los envases clínicos 50 viales y 50 ampollas

Cefepima NORMON 2g:

- Vial: de vidrio cerrado con un tapón elastómero y sellado con una cápsula de aluminio slip-off
- Ampolla: vidrio

Los envases contienen un vial y una ampolla y los envases clínicos 50 viales y 50 ampollas

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:

Para la inyección IV directa, el contenido de la ampolla se disuelve en 5 ó 10 ml de agua para preparaciones inyectables, glucosa al 5% solución para perfusión o cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión, tal como se indica en la siguiente tabla. La reconstitución debe llevarse a cabo con una agitación inmediata y vigorosa hasta la total disolución del producto una vez añadido el volumen de disolvente con el que se reconstituye el vial, evitando que se produzca una difusión del disolvente en el polvo sin que este se disuelva. La solución preparada se inyecta lentamente durante un periodo de 3 a 5 minutos o directamente en una vena o a través de una cánula de un sistema de perfusión mientras el paciente está recibiendo una perfusión con una solución IV compatible.

Para las perfusiones IV, el polvo se disuelve tal como se describe para las inyecciones IV directas. Una cantidad adecuada de la solución preparada se añade a un envase de perfusión IV que contenga una solución para perfusión IV compatible.

Cefepima NORMON, una vez reconstituido, es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión, glucosa al 5% solución para perfusión, glucosa al 10% solución para perfusión, 1/6M Lactato de sodio solución para perfusión, Glucosa al 5% y cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión, solución de Ringer lactato y glucosa al 5% para perfusión y solución de Ringer lactato para perfusión. El producto reconstituido no se debe conservar más de 1 hora a 20-26°C después de mezclarlo con las soluciones compatibles para perfusión.

Administración intramuscular

Cefepima NORMON debe prepararse con una de las siguientes soluciones: agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión, glucosa al 5% solución para perfusión. Aunque Cefepima NORMON puede prepararse con solución de lidocaína al 0,5% o al 1%, esto no es necesario generalmente, ya que la administración IM no provoca dolor o solamente un dolor leve. El producto reconstituido con lidocaína debe administrarse inmediatamente después de la preparación. La siguiente tabla contiene las instrucciones para la reconstitución:

Dosis	Disolvente añadido (ml)	Volumen disponible (ml)	Concentración (aprox., en mg/ml)
0,5 g IV	5,0	5,7	90
1 g IV	10,0	11,4	90
2 g IV	10,0	12,8	160
0,5 g IM	1,5	2,2	230
1 g IM	3,0	4,4	230

La solución preparada debe administrarse inmediatamente tras su preparación.

Ver la sección 6.2 para las incompatibilidades.

Inspeccionar el vial antes de utilizarlo. Sólo se utilizará si la solución está libre de partículas.

Utilizar solamente soluciones transparentes.

Como otras cefalosporinas, las soluciones de cefepima pueden tomar color que va de amarillo a ámbar, dependiendo de las condiciones de conservación. No obstante, éste no tiene repercusiones negativas en el efecto del producto.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO