

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefepima MIP 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión:
Cada vial contiene cefepima diclorhidrato monohidrato correspondiente a 1 g de cefepima.

Cefepima MIP 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión:
Cada vial contiene cefepima diclorhidrato monohidrato correspondiente a 2 g de cefepima.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Polvo blanco o amarillento.
El pH de la solución reconstituida es de 4,0-7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefepima MIP está indicado en el tratamiento de infecciones graves provocadas por patógenos sensibles a cefepima que se enumeran a continuación (consulte las secciones 4.4 y 5.1):

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

- Neumonía
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intrabdominales complicadas
- Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)

En adultos:

- Infecciones agudas de las vías biliares

En niños de entre 2 meses y 12 años de edad y con un peso corporal ≤ 40 kg:

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

Tratamiento de pacientes con bacteriemia relacionada o sospechosa de estar relacionada 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 de edad 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

Tras la reconstitución, cefepima se puede administrar de forma intravenosa en forma de inyección lenta durante un periodo de entre 3 y 5 minutos, o en perfusión durante un periodo de unos 30 minutos.

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.

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

Dosis en 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	
	<i>Infecciones graves:</i>	<i>Infecciones muy graves:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Neumonía • Infecciones complicadas de las vías urinarias (incluida la pielonefritis) • Infecciones agudas de las vías biliares 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 en diálisis:

En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis se eliminará durante una sesión de 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 de edad (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)	<i>Infecciones graves:</i>	<i>Infecciones muy graves:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Meningitis bacteriana • Tratamiento empírico en

	pielonefritis)	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)	<i>Infecciones graves:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) 	<i>Infecciones muy graves:</i> <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:

Tras la reconstitución adecuada, cefepima se puede administrar mediante una **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. Para obtener información sobre las incompatibilidades y las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver las secciones 6.2 y 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con cefepima y se deben iniciar las medidas de emergencia adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar las preguntas adecuadas para determinar si el paciente ha sufrido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a cefepima, medicamentos betalactámicos u otros medicamentos. En el 10 % de los casos existe una reactividad cruzada entre la hipersensibilidad a las penicilinas y a las cefalosporinas.

Cefepima se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de asma o de diátesis alérgica. El paciente debe ser monitorizado atentamente durante la primera administración.

Si se produjera una reacción alérgica, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente.

Reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de adrenalina u otras medidas de emergencia.

Actividad antibacteriana de la cefepima

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

Insuficiencia renal

En pacientes con problemas renales (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) u otros trastornos que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima se debe ajustar para compensar la disminución de la velocidad de eliminación renal. En pacientes con insuficiencia renal u otros trastornos que puedan comprometer la función renal, las dosis habituales pueden provocar concentraciones séricas de antibióticos elevadas y prolongadas; por tanto, las dosis de mantenimiento se deben reducir cuando se administre cefepima a estos pacientes. La dosis continua se debe determinar según la insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la sensibilidad de las bacterias causales (consulte las secciones 4.2 y 5.2). Durante la farmacovigilancia post-autorización, se comunicaron los siguientes efectos adversos graves: encefalopatía reversible (alteraciones de la consciencia como confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluido el estado epiléptico no convulsivo) y/o fallo renal (ver sección 4.8). La mayoría de los casos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de la neurotoxicidad desaparecieron tras la interrupción del tratamiento con cefepima y/o tras la diálisis; no obstante, algunos casos tuvieron resultados mortales.

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.

Precauciones especiales de empleo

Se han comunicado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con casi todos los antibióticos, incluida cefepima, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de un antibiótico. Se debe tener en cuenta el historial médico ya que la DACD puede producirse más de dos meses después de la administración del antibiótico. Si se sospecha o se confirma el caso de DACD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento antibiótico actual que no esté dirigido contra *C. difficile*.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de cefepima puede provocar la proliferación de organismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

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 "Posología y forma de administración" y 5.2 "Propiedades farmacocinéticas").

Se sabe que la cefepima se excreta vía renal y el riesgo de toxicidad a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se debe monitorizar la función renal (consulte las secciones 4.8 "Reacciones adversas" y 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). Se han observado efectos adversos graves, como encefalopatía reversible (alteraciones de la consciencia como confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluido estado epiléptico no convulsivo) y/o fallo renal en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que han recibido la dosis habitual de cefepima (ver sección 4.8 "Reacciones adversas").

Interferencia con pruebas serológicas

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Se detectó una prueba de Coombs positiva sin hemólisis en pacientes que recibían cefepima dos veces al día (ver sección 4.8).

Pueden producirse falsos positivos en la determinación de la glucosuria, por lo que se sugiere utilizar el método glucosa oxidasa.

El tratamiento simultáneo con antibióticos bacteriostáticos puede afectar a la acción de antibióticos betalactámicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

Los estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos no mostraron daños en el feto; sin embargo, no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos, este fármaco solo se debe utilizar durante el embarazo si se observa una necesidad evidente.

Lactancia

Cefepima se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. Se debe tener cuidado al administrar cefepima a una mujer en periodo de lactancia y se debe hacer un seguimiento riguroso del bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, las posibles reacciones adversas como alteración de la consciencia, mareos, estado de

confusión o alucinaciones pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria (consulte las secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen en las siguientes categorías según la clasificación órgano-sistema, terminología MedDRA y frecuencias MedDRA: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$), 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, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla: Reacciones adversas al fármaco comunicadas durante la práctica clínica o la farmacovigilancia

Clasificación según órgano-sistema	Frecuencia	Término MedDRA
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuente	Candidiasis oral, infección vaginal
	Rara	Candidiasis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuente	Prueba de Coombs positiva
	Frecuente	Tiempo de protrombina alargado, tiempo de tromboplastina parcial alargado, anemia, eosinofilia
	Poco frecuente	Trombocitopenia, leucopenia neutropenia
	Desconocida	Anemia aplásica ^a , anemia hemolítica ^a , agranulocitosis
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Rara	Reacción anafiláctica, angioedema
	Desconocida	Shock anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Desconocida	Falsos positivos en determinación de glucosuria
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Desconocida	Confusión, alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuente	Cefalea
	Rara	Convulsión, parestesia, disgeusia, mareos
	Desconocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de consciencia, mioclonía
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuente	Flebitis en el lugar de la infusión
	Rara	Vasodilatación
	Desconocida	Hemorragia ^a
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Rara	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuente	Diarrea
	Poco frecuente	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Rara	Dolor abdominal, estreñimiento

	Desconocida	Trastorno gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema
	Poco frecuente	Eritema, urticaria, prurito
	Desconocida	Necrólisis epidérmica tóxica ^a , síndrome de Stevens-Johnson ^a , eritema multiforme ^a
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Urea en sangre elevada, creatinina en sangre elevada
	Desconocida	Insuficiencia renal, nefropatía tóxica ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Rara	Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el lugar de infusión, dolor o inflamación en el lugar de inyección
	Poco frecuente	Fiebre, inflamación del lugar de perfusión
	Rara	Escalofríos
Exploraciones complementarias	Frecuente	Fosfatasa alcalina elevada

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad de la cefepima en bebés y niños es similar al observado en adultos. La reacción adversa más frecuente relacionada con la cefepima en los ensayos clínicos fue el exantema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis grave, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, la hemodiálisis ayudará a eliminar la cefepima del organismo; la diálisis peritoneal no resulta útil. Se han producido sobredosis accidentales cuando se han administrado dosis elevadas a pacientes con insuficiencia (consulte las secciones 4.2 "Posología y forma de administración" y 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los síntomas de una sobredosis son encefalopatía (alteraciones de la consciencia como confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía y convulsiones (ver sección 4.8).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de cuarta generación, código ATC: J01DE01

Mecanismo de acción

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

Relación farmacodinámica/farmacocinética

La eficacia depende en gran medida del tiempo durante el que los niveles del medicamento superan la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno involucrado.

Mecanismo 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 total 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 gérmenes sensibles y resistentes:

Valores críticos de EUCAST (Comité Europeo del Antibiograma) (01/01/2014)

Patógeno	Sensible	Resistente
Enterobacteriáceas	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota ²	nota ²
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	nota ³	nota ³
<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. Puntos de corte relacionados tratamientos a altas dosis.
2. La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad de la cefoxitina excepto para la ceftazidima, la cefixima y el ceftibutén, que no tienen puntos de corte y no se deben utilizar para infecciones estafilocócicas.
3. La sensibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad de la bencilpenicilina.
4. Todavía no se han comunicado, o son muy raras, las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte de sensibilidad. Se deben repetir las pruebas de identificación y de sensibilidad antimicrobiana y, si el resultado se confirma, la cepa se debe enviar a un laboratorio de referencia. Hasta que haya pruebas de la respuesta clínica de las cepas confirmadas con valores CMI por encima de los puntos de corte actuales de resistencia, se deben comunicar como resistentes.
5. Los puntos de corte se aplican a una dosis diaria intravenosa de 2 administraciones de 2 g y a una dosis elevada de 3 administraciones de al menos 2 g.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia en las cepas bacterianas individuales puede variar según la región y el tiempo, por lo que se recomienda y es deseable disponer de información local sobre la sensibilidad de las cepas antes de iniciar el tratamiento. Cefepima suele ser activa contra los siguientes microorganismos *in vitro* (estado: diciembre de 2012).

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</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° 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 a 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 a 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.

Metabolismo

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 analizó la distribución de cefepima en pacientes masculinos y femeninos de edad avanzada (> 65 años). La seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada son comparables a las de los adultos, pero se observó una ligera prolongación de la semivida de eliminación y unos valores inferiores de aclaramiento renal en pacientes de edad avanzada. Es necesario ajustar la dosis cuando haya insuficiencia renal concomitante (ver sección 4.2. Posología y forma de administración en "*Adultos con insuficiencia renal*" y sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo en "*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 de edad. Recibieron dosis de 50 mg/kg administradas 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 se variaron, independientemente de la frecuencia de administración (cada 12 o cada 8 horas). No hubo diferencias en la farmacocinética 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:

Los estudios realizados en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal han mostrado que se prolonga la semivida de eliminación de manera significativa. Hay una relación lineal entre el aclaramiento total y el aclaramiento de creatinina en sujetos con insuficiencia renal.

La semivida de eliminación media en pacientes en hemodiálisis es de 13 horas y de 19 horas en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)

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

Aunque no se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno, las pruebas *in vivo* e *in vitro* han demostrado que cefepima no es genotóxica.

Los estudios en animales han demostrado que las dosis diarias de hasta 10 veces la dosis recomendada en humanos no tienen efectos dañinos directos o indirectos sobre la reproducción, el desarrollo embrionario o fetal, la duración de la gestación ni el desarrollo perinatal o posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L-arginina

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones de cefepima no deben mezclarse con los siguientes antibióticos: metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina y sulfato de netilmicina, ya que pueden surgir incompatibilidades físicas o químicas. En caso de indicarse un tratamiento concomitante, estos medicamentos se deben administrar de forma separada.

Todos los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para ver si contienen partículas antes de la administración.

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

6.3. Periodo de validez

27 meses

Periodo de validez de la solución reconstituida

Se ha comprobado su estabilidad química y física durante 2 horas a 25°C y durante 24 horas entre 2 y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no fuera así, el usuario será responsable del tiempo y condiciones de almacenamiento antes de su uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefepima MIP 1 g se suministra en viales de 15 ml de cristal incoloro de tipo I cerrados con tapón de caucho de bromobutilo y sellado de tipo "flip-off"; contienen un polvo blanco o amarillento.

Cefepima MIP 2 g se suministra en viales de 50 ml de cristal incoloro de tipo II cerrados con tapón de caucho de bromobutilo y sellado de tipo "flip-off".

Tamaños de envase: Envases de 1, 5 ó 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución para inyección intravenosa directa

El contenido del vial se disuelve en 10 ml de disolvente tal como se indicada en la siguiente tabla. La solución preparada se inyecta lentamente durante un periodo de entre 3 y 5 minutos directamente en una vena o en la cánula de un sistema de perfusión si el paciente recibe una perfusión con una solución intravenosa compatible.

Preparación de la solución para perfusión intravenosa

Para la perfusión intravenosa, se reconstituye la solución de cefepima de 1 o 2 g de la forma indicada anteriormente para la administración intravenosa directa, y se añade la cantidad requerida de la solución preparada en un envase con una solución para perfusión intravenosa compatible (volumen final recomendado: 40-50 ml). La solución preparada debe administrarse durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

La siguiente tabla contiene las instrucciones para la reconstitución:

Dosis y vía de administración	Disolvente añadido (ml)	Volumen resultante (ml)	Concentración (aprox. en mg/ml)
1 g por vía intravenosa	10,0	11,4	90
2 g por vía intravenosa	10,0	12,8	160

Compatibilidad con soluciones intravenosas

Los siguientes disolventes son adecuados para la preparación de la solución:

- Agua para preparaciones inyectables
- Solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %)
- Solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

La reconstitución/dilución debe realizarse en condiciones asépticas. Añada el volumen recomendado de la solución a reconstituir y agite suavemente hasta que el contenido del vial se haya disuelto completamente. El producto es para un único uso. Debe eliminarse la solución restante. La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Consulte la sección 6.2 para ver las incompatibilidades.

Inspeccione el vial antes de utilizarlo. Sólo se utilizará si la solución no contiene partículas.

Use únicamente soluciones claras.

Al igual que con otras cefalosporinas, las soluciones de cefepima pueden tener un color amarillo o ámbar en función de las condiciones de conservación. No obstante, esto no tiene una influencia negativa en el efecto del producto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Alemania

Teléfono: 0049 (0) 6842 9609 0

Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefepima MIP 1 g: 79713

Cefepima MIP 2 g: 79714

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

Fecha de la primera autorización: 01.02.2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2019