

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Cefepima Sala 1 g

Cada vial contiene 1 g de cefepima (como dihidrocloruro monohidrato).

#### Cefepima Sala 2 g

Cada vial contiene 2 g de cefepima (como dihidrocloruro monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo de color blanco a amarillo pálido

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefepima Sala está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles a cefepima (ver sección 5.1) , en particular:

- Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Infecciones intraabdominales , incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar, en combinación con un antibiótico proporcione una cobertura adecuada contra las bacterias anaerobias
- Infecciones ginecológicas, en combinación con un antibiótico que proporcione una cobertura adecuada contra las bacterias anaerobias, en adultos
- Meningitis bacteriana en lactantes y niños
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que se asocia a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Uso como terapia empírica:

Tratamiento empírico de la neutropenia febril. No se debe utilizar cefepima como monoterapia antibiótica para el tratamiento empírico de la neutropenia febril.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

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

#### *Adultos con función renal normal*

De acuerdo con la siguiente tabla:

<b>Gravedad de la infección</b>	<b>Dosis y vía de administración</b>	<b>Intervalo de dosis</b>
Infecciones de leves a moderadas del tracto urinario.	500 mg a 1 g IV o IM	Cada 12 horas
Otras infecciones leves o moderadas (no ITU)	1 g IV o IM	Cada 12 horas
Infecciones graves	2 g IV	Cada 12 horas
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g IV	Cada 8 horas

La duración del tratamiento es normalmente de 7 a 10 días; sin embargo, puede ser requerido un tratamiento más prolongado para infecciones más graves. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril la duración del tratamiento es normalmente de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

En pacientes con un peso corporal <40 kg, se recomienda la dosis para niños.

#### *Adultos con alteración de la función renal*

Se debe ajustar la dosis de cefepima para compensar la velocidad reducida de eliminación renal. En pacientes adultos con alteración renal leve a moderada la dosis inicial recomendada de cefepima debe ser la misma que la de los pacientes con función renal normal. La dosis de mantenimiento recomendada debe ser de acuerdo con las instrucciones de la tabla a continuación.

Para estimar el aclaramiento de creatinina la fórmula siguiente (Gault y Cockcroft) puede utilizarse sólo cuando la creatinina sérica está disponible. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal:

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

Mujeres: 0,85 x valor calculado utilizando la fórmula para hombres

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis de mantenimiento recomendada</b>			
> 50	Dosis habitual. Ajuste de dosis no necesaria			
	2 g, 3x día	2 g, 2x día	1 g, 2x día	500 mg, 2x día
30 a 50	2 g, 2x día	2 g, 1x día	1 g, 1x día	500 mg, 1x día
11 a 29	2 g, 1x día	1 g, 1x día	500 mg, 1x día	500 mg, 1x día
< 10	2 g, 1x día	500 mg, 1x día	250 mg, 1x día	250 mg, 1x día
Hemodiálisis*	500 mg, 1x día	500 mg, 1x día	500 mg, 1x día	500 mg, 1x día

\* La farmacocinética muestra que se requiere una reducción de la dosis para pacientes en diálisis. Para estos pacientes cefepima debe dosificarse de la siguiente manera: 1 gramo de cefepima en el Día1 como dosis inicial seguido de 500 mg/día para todas las infecciones excepto neutropenia febril que es de 1 gramo/día. En días de diálisis, cefepima debe administrarse después de la hemodiálisis. Si es posible, cefepima debe administrarse siempre a la misma hora del día.

### *Pacientes con diálisis*

Si se realiza una hemodiálisis, se eliminará aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima al comienzo de la dialisis durante una sesión de diálisis de 3 horas. En los casos de diálisis peritoneal ambulatoria continua, cefepima puede ser administrada a las dosis habituales recomendadas para pacientes con función renal normal es decir, 500 mg, 1 g o 2 g dependiendo de la gravedad de la infección pero solamente a intervalos de 48 horas.

### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la posología en pacientes con función renal normal. Sin embargo, se recomienda que la posología se ajuste para pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.1).

### *Pacientes con alteración de la función hepática*

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

#### *Niños con función renal normal*

La dosis normal recomendada en niños es:

Niños mayores de 2 meses con peso inferior a 40 kg			
<b>Tipo de infección</b>	<b>Dosis</b>	<b>Intervalo de dosis</b>	<b>Duración</b>
Neumonía, infecciones de tracto urinario, infecciones de la piel y estructuras	50 mg / kg	12 horas Infecciones graves: 8 horas	10 días
Meningitis bacteriana y tratamiento empírico de la neutropenia febril y tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con o están asociadas a cualquiera de las infecciones indicadas anteriormente.	50 mg / kg	8 horas	7-10 días

La experiencia es limitada con niños menores de 2 meses de edad. Sobre la base de los datos obtenidos en el grupo de edad > 2 meses, se recomienda, sobre la base de un modelo farmacocinético que para los niños entre 1 y 2 meses de edad se deben administrar dosis de 30 mg / kg cada 12 horas o cada 8 horas. La administración de cefepima en estos pacientes se debe controlar cuidadosamente.

Para niños > 40 kg, aplican las pautas de dosis para adultos. La dosis pediátrica no debe exceder la dosis máxima diaria para adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia es limitada con respecto a la inyección intramuscular en niños.

En los niños la principal vía de eliminación de cefepima es la vía renal y la excreción urinaria; se debe ajustar la dosis en niños con insuficiencia renal.

Una dosis de 50 mg/kg (pacientes de 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.

Se recomienda el mismo intervalo entre las dosis o la misma reducción de la dosis indicada para un adulto con insuficiencia renal.

#### Forma de administración

Puede administrarse por vía intravenosa y vía intramuscular

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

Debe ser reconstituido antes de su administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Tras la reconstitución, la solución es blanca o ligeramente amarillenta.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **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 reducida.

Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas del antibiótico altas y prolongadas a las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal u en otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de mantenimiento de cefepima debe reducirse cuando se administra a estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de alteración de la función renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los microorganismos causantes de la misma (ver sección 4.2 y 5.2).

Cefepima se excreta principalmente por vía renal, el riesgo de efectos tóxicos es mayor en pacientes con alteración de la función renal. Como la probabilidad de tener una función renal reducida es mayor en pacientes de edad avanzada, se debe tener precaución al seleccionar la dosis para estos pacientes y la función renal se debe monitorizar (ver sección 5.2). Las reacciones adversas graves se produjeron en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal

cuya dosis de cefepima no se ajustó, se incluye encefalopatía reversible (alteración de la conciencia con confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal (ver sección 4.8).

En la vigilancia post-comercialización se han notificado los siguientes efectos adversos graves: encefalopatía reversible (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo estados epilépticos no convulsivos), y/o insuficiencia renal (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos, los afectados fueron pacientes con alteración de la función renal que recibieron cefepima en dosis superiores a las recomendadas. En general, los síntomas de neurotoxicidad remitieron al suspender el tratamiento y/o hemodiálisis, pero también se han notificado casos mortales.

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo cefepima, y varía en gravedad desde diarrea leve a colitis pseudomembranosa mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que facilita la propagación del *C. difficile*. Se debe valorar la DACD en todos los pacientes con diarrea después del uso de antibióticos. Se necesita una historia clínica precisa, ya que los casos de DACD se han notificado hasta 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma la DACD, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento antibiótico contra *C. difficile*. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación.

Los antibióticos deben administrarse con precaución en cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia, particularmente a medicamentos. Si se producen reacciones alérgicas a cefepima, deberá suspenderse el tratamiento e instaurarse un tratamiento adecuado.

Al igual que con otros antibióticos, el aumento del número de microorganismos no sensibles también puede ocurrir con cefepima. En caso de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

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

Se recomienda controlar la función renal durante el tratamiento con cefepima cuando se administra con otros medicamentos con potencial nefrotóxico (es decir, aminoglucósidos y diuréticos potentes).

##### **Anticoagulantes orales**

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes tratados por agentes antibacterianos, incluyendo cefalosporinas. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución de las cefalosporinas en el aumento del INR (índice internacional normalizado). Se recomienda vigilar con frecuencia el INR durante y poco después de la co-administración de cefepima con un agente anticoagulante oral.

En casos poco frecuentes durante el tratamiento con cefepima, el test de Coombs puede mostrar un resultado de falso positivo.

Cefepima puede mostrar un resultado de falso positivo para galactosemia. Los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina también pueden dar un resultado de falso positivo. Por esta razón, la determinación del nivel de glucosa en orina durante el tratamiento debe llevarse a cabo enzimáticamente.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con respecto al uso de cefepima. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Este medicamento sólo debe ser prescrito con mucha precaución a mujeres embarazadas.

### Lactancia

Cefepima se excreta en la leche materna en cantidades muy bajas, pero se recomienda precaución cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia.

### Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos sobre el efecto de cefepima en la fertilidad. No se observaron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas en tratamiento con cefepima (ver sección 5.3).

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

Cefepima es generalmente bien tolerada. En los ensayos clínicos (N = 5598), los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el sistema gastrointestinal e hipersensibilidad. Las reacciones adversas consideradas como directamente, probablemente o posiblemente relacionadas son las siguientes:

La frecuencia de reacciones adversas mencionadas a continuación, notificadas de los ensayos clínicos o la experiencia post-comercialización, se clasifica según su frecuencia de aparición:

Muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (= 1/100 a <1/10), poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100), raras (= 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDRA</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	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
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica
	Frecuencia no conocida	Choque anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la	Frecuencia no conocida	Resultados falso-positivos en el ensayo de glucosa urinaria

nutrición		
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Dolor de cabeza
	Raras	Convulsión, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la consciencia, mioclonía
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección
	Raras	Vasodilatación
	Frecuencia no conocida	Hemorragia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis (incl. colitis pseudomembranosa), náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Molestias gastrointestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de BUN y de la creatinina sérica
	Frecuencia no conocida	Fallo renal, nefropatía tóxica*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de perfusión, dolor e inflamación en lugar de inyección
	Poco frecuentes	Fiebre
	Raras	Escalofríos
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

\* 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.

Al igual que con otros medicamentos de la clase de las cefalosporinas, se han recibido notificaciones de encefalopatía reversible (trastornos de conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), convulsiones (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) mioclonías y/o insuficiencia renal. La



mayoría de los casos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima que excedían las recomendadas (ver sección 4.4).

Como con otras cefalosporinas, se han notificado anafilaxis, incluido el shock anafiláctico, leucopenia temporal y neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Durante los ensayos clínicos, las alteraciones en las pruebas de laboratorio en pacientes con valores básicos normales fueron transitorias. Las alteraciones que se produjeron con una frecuencia de entre el 1 % y el 2 % fueron: aumento de la alanina - aminotransferasa (3,6 %), aspartasa - aminotransferasa (2,5 %), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, anemia, eosinofilia, aumento del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina (2,8 %), y Test de Coombs positivo sin hemólisis (18,7 %). Se observaron aumentos transitorios en la uremia, creatinina sérica, y trombocitopenia entre el 0,5 % y el 1 % de los pacientes. Se observaron temporalmente leucopenia y neutropenia (< 0,5 %).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis grave, especialmente en pacientes con alteración renal, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar cefepima del organismo. La diálisis peritoneal no es de utilidad. Puede aparecer una sobredosis no intencionada cuando se administran dosis elevadas a pacientes con alteración de la función renal (ver secciones 4.2 y 4.4.)

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico. Otros antibióticos beta-lactámicos, cefalosporinas de 4ª generación, código ATC:J01DE01

#### Mecanismo de acción

Cefepima es un agente antibacteriano de amplio espectro bactericida, activo contra un amplio grupo de bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo varias cepas resistentes a aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación.

Cefepima es resistente a la hidrólisis por muchas beta-lactamasas. Tiene baja afinidad por las beta-lactamasas codificadas cromosómicamente y exhibe una rápida penetración en las células bacterianas gram-negativas.

#### Mecanismos de resistencia:

La resistencia bacteriana a cefepima puede basarse en los siguientes mecanismos:

La hidrólisis por beta-lactamasas. Cefepima es estable contra la mayoría de las beta-lactamasas, pero puede ser hidrolizada por ciertas beta-lactamasas de amplio espectro y por enzimas codificadas cromosómicamente que están presentes principalmente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

- Reducción de la afinidad de las proteínas de unión a penicilina (PBP) a cefepima. La resistencia adquirida en *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos se debe a modificaciones de PBP existentes como resultado de una mutación. Por otro lado, la



formación de una PBP adicional, con afinidad reducida a cefepima, es responsable de la resistencia en el caso de estafilococos resistentes a meticilina .

- Membrana externa impenetrable.
- Bombas de expulsión bacteriana

Pueden coexistir más de uno de estos mecanismos de resistencia en una sola célula bacteriana. Dependiendo del mecanismo(s) presente(s), las bacterias pueden expresar resistencia cruzada a varios y/o a todos los betalactámicos y/o medicamentos antibacterianos de otras clases.

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

#### Puntos de corte

Se han determinado las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para patógenos sensibles (S) y resistentes (R) de acuerdo con el EUCAST (11/02/2013):

Organismo	Puntos de corte CMI (mg/L)	
	Sensible ≤	Resistente >
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	8 <sup>1</sup>	8
<i>Acinetobacter</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 <sup>4</sup>	2
Grupo <i>Viridans Streptococci</i>	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25 <sup>4</sup>	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	--	--
<i>Neisseria meningitidis</i>	--	--
Anaerobios gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	--	--
Anaerobios gram-negativos	--	--
Puntos de corte no relacionados con especies específicas <sup>5</sup>	4	8

<sup>1</sup> Los puntos de corte están relacionados con una dosis elevada (2g x 3).

<sup>2</sup> La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad a cefoxitina, que no tiene puntos de corte y no debe ser utilizado para las infecciones estafilocócicas.

<sup>3</sup> La sensibilidad beta-lactámica de los grupos de estreptococos A, B, C y G beta-hemolíticos se puede deducir de su sensibilidad a la penicilina

<sup>4</sup> Los aislamientos con valores de CMI por encima del punto de corte sensibles son muy raros o pendiente de publicación. La identificación y pruebas de sensibilidad antimicrobiana en tal aislamiento se deben repetir y si se confirma el resultado del aislado se envía a un laboratorio de referencia. Hasta que no haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para aislados confirmados con valores de CMI por encima del punto de corte resistente al actual deben ser notificados como resistentes.

<sup>5</sup> puntos de corte PK / PD.

"-" Indica que no se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que la especie es una diana inadecuada para el tratamiento con el medicamento.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, es deseable disponer de información local sobre la

resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, debe solicitarse asesoramiento a expertos, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea tal que resulte cuestionable la utilidad de cefepima.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>	
Microorganismos Aerobios Gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>staphylococci</i> (coagulasa-negativa) incluyendo productores de beta-lactamasas. <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos	<i>Acinetobacteria</i> spp <i>Aeromonas</i> spp <i>Citrobacter</i> spp <i>Enterobacteria</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , incluyendo productores de beta-lactamasas. <i>Klebsiella</i> spp <i>Moraxella catarrhalis</i> , incluyendo productores de beta-lactamasas <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Serratia</i> spp

<b>Especies intrínsecamente resistentes</b>	
Microorganismos Aerobios Gram- positivos	<i>Enterococcus</i> spp <i>Listeria</i> spp
Microorganismos Aerobios Gram-negativos	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobios	Bacterias anaerobias incluyendo <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium difficile</i>
Otros microorganismos	<i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Cefepima se absorbe completamente después de la administración intramuscular.

### Distribución

Adultos: Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima observadas en el hombre adulto, después de una sola perfusión intravenosa (30 minutos) o después de la inyección intramuscular de una dosis de 500 mg, 1 g y 2 g se resumen en la Tabla 1. Las concentraciones medias en los tejidos y fluidos biológicos se presentan en la Tabla 2. Cefepima se absorbe completamente después de la administración intramuscular.

Tabla 1: Concentración plasmática media de cefepima (microgramos/ml)

Dosis de Cefepim	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
------------------	-------	-----	-----	-----	-----	------

500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Las concentraciones de cefepima en tejidos específicos y fluidos biológicos se muestran en la Tabla 2.

La unión de cefepima a las proteínas séricas es, en promedio, 16,4% y es independiente de la concentración en suero.

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

Tejido o fluido	Dosis (IV)	Tiempo recogida de muestra (h)	Concentración media
Orina	500 mg	0-4	292
	1g	0-4	926
	2g	0-4	3.120
Bilis	2g	9.4	17,8
Fluido peritoneal	2g	4.4	18,3
Líquido intersticial	2g	1.5	81,4
Mucosa bronquial	2g	4.8	24,1
Espujo	2g	4.0	7,4
Prostata	2g	1.0	31,5
Apéndice	2g	5.7	5,2
Vesícula biliar	2g	8.9	11,9

### Metabolismo o Biotransformación

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

### Eliminación

La vida media promedio de eliminación de cefepima es aproximadamente de dos horas y no varía con respecto a la dosis administrada (250 mg a 2 g). No se ha observado acumulación en sujetos sanos que han recibido dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada ocho horas durante un periodo de nueve días. El aclaramiento medio total es de 120 ml/min. El aclaramiento renal medio es de 110 ml/min; la eliminación se produce casi exclusivamente por mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular.

### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:**

La vida media de eliminación es más prolongada dependiendo de diferentes grados de insuficiencia renal, por lo que se debe ajustar la dosis.

**Insuficiencia hepática:**

La farmacocinética de cefepima no se modificó en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis única de 1g. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Cefepima Sala

en este grupo de pacientes.

**Pacientes de edad avanzada:**

Voluntarios sanos  $\geq 65$  años que recibieron una dosis única de 1 g IV de cefepima, mostraron unos valores superiores de AUC y unos valores inferiores de aclaramiento renal comparados a los de los sujetos más jóvenes. Se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada que presenten concomitantemente alteración de la función renal (Ver secciones 4.2 y 4.4.).

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

**Población pediátrica:**

La farmacocinética de cefepima a dosis única y repetidas se evaluó en pacientes con edades comprendidas entre los 2,1 meses y los 11,2 años que recibieron dosis de 50 mg/kg administradas en perfusión IV o inyección IM; las dosis repetidas fueron administradas cada 8 ó 12 horas durante al menos 48 horas.

Tras una dosis única IV, el aclaramiento medio total fue de 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución medio fue 0,3 l/kg. La semivida de eliminación media fue de 1,7 horas con una recuperación urinaria media de cefepima inalterada del orden de 60,4% de la dosis administrada, siendo el aclaramiento renal la vía principal de eliminación (2,0 ml/min/kg).

Tras dosis intravenosas repetidas, las concentraciones plasmáticas medias de cefepima en el estado de estacionario fueron similares a las obtenidas después de la primera dosis, con únicamente una ligera acumulación observada en el régimen de dosis repetidas.

Tras la inyección IM, en el estado de equilibrio se alcanzaron concentraciones plasmáticas medias de cefepima de 68 microgramos/ml, de media, a las 0,75 horas. La biodisponibilidad fue del 82% como promedio, después de la inyección IM.

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

Tiempo recogida de muestra	N	Concentración plasmática (microgramos/ml)	Concentración en el LCR (microgramos/ml)	Coefficiente LCR/plasma
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

\* La edad de los pacientes osciló entre 3,1 meses a 12 años. Los pacientes sospechosos de tener una infección del SNC recibieron 50 mg/kg cada 8 horas, por perfusión durante 5 a 20 minutos. Las muestras de plasma y LCR se recogieron en ciertos momentos en relación con el final de la perfusión en el segundo o tercer día de tratamiento.

Otros:

Se observó mejoría clínica en pacientes con fibrosis quística cuando se utilizó cefepima para tratar exacerbaciones pulmonares agudas. La farmacocinética de cefepima se mantuvo sin cambios en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis única de 1 g en pacientes con fibrosis quística. No es necesario ajustar la dosis de Cefepima Sala en esta población.

Relación farmacocinética/farmacodinamia (PK / PD):

La actividad antibacteriana es dependiente de la duración durante el cual la concentración del medicamento sobrepasa la CMI en suero libre/orina.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se ha observado disminución de la fertilidad en ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Arginina

### 6.2. Incompatibilidades

Las soluciones no se deben mezclar con los siguientes antibióticos: metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina y netilmicina, porque pueden surgir incompatibilidades físicas o químicas. En caso de estar indicada la terapia concomitante, estos agentes deben administrarse por separado.

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

### 6.3. Periodo de validez

*Sin abrir*

3 años

*Una vez abierto*

El producto debe ser utilizado inmediatamente después de abrir.

*Producto reconstituido*

#### Administración IV

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y glucosa 50 mg/ml ( 5% )  
Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2 horas a  $25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$  o durante 24 horas a temperatura no superior a  $2$  a  $8^{\circ}\text{C}$ .

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe administrar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso, antes de su uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ , a menos de que la reconstitución / dilución se haya realizado bajo condiciones asepticas controladas y validadas.

### Administración IM

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), glucosa 50 mg/ml ( 5% ) y lidocaína 5 mg/ml (0,5 %)

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2 horas a  $25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$  o durante 24 horas a temperatura no superior a  $2$  a  $8^{\circ}\text{C}$ .

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe administrar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso, antes de su uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ , a menos de que la reconstitución / dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar 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 Sala 1 g:

Vial de vidrio transparente Tipo I de 20 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio flip off.

#### Cefepima Sala 2 g:

Vial de vidrio transparente Tipo I de 50 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio flip off.

Tamaño de envases:

1 y 50 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

### **Instrucciones de administración**

Reconstituir antes de usar.

Al igual que otras cefalosporinas, después de la reconstitución la solución puede llegar a ser ligeramente amarillenta, pero esto no significa que exista a una pérdida de actividad.

La solución sólo debe utilizarse si es transparente y libre de partículas.

#### *Administración intravenosa:*

En la administración IV Cefepima Sala debe reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución para preparaciones inyectables de glucosa 50 mg/ml (5%) , o solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%),

#### Inyección

La solución preparada se inyecta lentamente durante un periodo de 3 a 5 minutos - ya sea directamente en una vena o directamente dentro de la cánula de un sistema de perfusión .

#### Perfusión

Para perfusión IV, el polvo se disuelve como se describe para las inyecciones IV directas. Se añade una cantidad apropiada de la solución preparada a un recipiente de perfusión.

La solución debe ser administrada durante un período de aproximadamente 30 minutos.

#### *Administración intramuscular:*

Prepare la solución para la administración IM utilizando 1 g de Cefepima Sala diluída con 3 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de hidrocloreuro de lidocaína 5 mg/ml (0,5%) o solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosa 50 mg/ml (5%):

La siguiente tabla contiene las instrucciones para la reconstitución:

Dosis	Disolvente añadido (ml)	Concentración (aprox., en mg/ml)
1 g IV	10	90
2 g IV	10	160
1 g IM	3	230

Cefepima Sala se puede administrar simultáneamente con otros antibióticos u otros medicamentos, siempre que no se utiliza la misma jeringa, la misma botella de perfusión o el mismo lugar de la inyección.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio Reig Jofré, SA  
C/ Gran Capitán, 10  
08970 Sant Joan Despí Barcelona  
España

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

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

Mayo 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>