

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN 1g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN 2g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN 1g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:
Cada vial contiene 1 g de cefepima (como dihidrocloruro monohidrato).

Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN 2g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:
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 disolución para inyección y para perfusión

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la cefepima:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluidas neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad, exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica e infección bacteriana secundaria de bronquitis aguda.
- infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, incluyendo pielonefritis;
- infecciones cutáneas y subcutáneas;
- infecciones intraabdominales, incluidas peritonitis e infecciones del tracto biliar;
- infecciones ginecológicas;
- meningitis bacteriana en bebés y niños;
- En combinación con otros agentes antibacterianos en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se deba a una infección bacteriana;
- El tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Se deben considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual y la vía de administración varían de acuerdo con la gravedad de la infección, la función renal y las condiciones generales del paciente.

Dosificación recomendada para adultos y niños (> 12 años) peso > 40 kg con función renal normal:

Gravedad de la infección	Dosis y vía de administración	Intervalo de dosificación
Infecciones del tracto urinario de leves a moderadas (ITU)	500 mg a 1 g IV o IM	cada 12 h
Otras infecciones leves a moderadas (sin ITU)	1 g IV o IM	cada 12 h
Infecciones graves	2 g IV	cada 12 h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g IV	cada 8 h

La duración habitual de la terapia es de 7 a 10 días. No obstante, las infecciones más graves pueden requerir un tratamiento más largo. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración habitual de la terapia es de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

En pacientes con un peso \leq 40 kg, se recomienda la posología indicada para los niños.

Pacientes edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal normal; excepto en casos que padezcan insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Adultos con Insuficiencia renal:

La dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la velocidad de eliminación renal más lenta. La dosis inicial recomendada en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a moderada debe ser la misma que la de pacientes con función renal normal. La dosis de mantenimiento recomendada debe seguirse de acuerdo con la tabla que se muestra a continuación.

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:

Hombres: Aclaramiento de creatinina (ml/min) = peso (kg) x (140 - edad)

72 x creatinina sérica (mg/dl)

Mujeres: 0.85 x valor calculado utilizando la fórmula para varones.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada			
> 50	(Dosis habitual, sin necesidad de ajuste de dosis)			
	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	1 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

*El modelo farmacocinético indica que en estos pacientes se requiere una reducción de la dosis. En pacientes que reciben cefepima y hemodiálisis al mismo tiempo, la dosis se debe establecer como se indica a continuación: una dosis inicial de 1 gramo el primer día de tratamiento con cefepima seguida de 500 mg los días posteriores, para todas las infecciones, excepto para la neutropenia febril que es de 1 g diario. Durante los días de diálisis, la cefepima se deberá administrar después de la sesión de

diálisis. Si fuera posible, la cefepima se debe administrar a la misma hora cada día.

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. En los casos de diálisis peritoneal ambulatoria continua, se administra cefepima a las mismas dosis recomendadas que en pacientes con función renal normal, es decir, 500 mg, 1g o 2 g, dependiendo de la gravedad de la infección, pero solamente a intervalos de 48 horas.

Niños con función renal normal

En niños, la dosis recomendada habitual es:

- *Neumonía, infección del tracto urinario, infección cutánea y del tejido subcutáneo:*
 - Niños mayores de 2 meses y que pesen ≤ 40 kg: 50 mg / kg cada 12 horas durante 10 días; en infecciones más graves, se debe realizar un intervalo de 8 horas entre las tomas.
- *Bacteriemia que ocurre en asociación con infecciones, meningitis bacteriana y tratamiento empírico de la neutropenia febril:*
 - Niños de más de 2 meses y que pesen ≤ 40 kg: 50 mg / kg cada 8 horas durante 7 a 10 días.

La experiencia en niños menores de 2 meses es limitada. A pesar de que se ha obtenido experiencia con la dosis de 50 mg / kg, los datos de modelos farmacocinéticos obtenidos en niños mayores de 2 meses sugieren que, en niños de 1 mes a 2 meses, una dosis de 30 mg / kg cada 12 u 8 horas pueden ser consideradas. La administración de Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN en estos pacientes se debe controlar cuidadosamente.

En niños que pesan > 40 kg, se recomienda utilizar la dosis indicada para adultos. No debe excederse la dosis máxima recomendada para adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia con el uso intramuscular en niños es limitada.

Niños con insuficiencia renal:

Debido a que la eliminación tiene lugar principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en niños 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.

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

Pacientes con deterioro de la función hepática:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Forma de administración

Cefepima LDP Laboratorios TORLAN puede administrarse por vía intravenosa o por vía intramuscular.

Después de la reconstitución, la solución es de color amarillo a amarillo-marrón.

La vía de administración IV es preferible en pacientes con infecciones severas o en una situación de riesgo vital, particularmente si existe la posibilidad de shock.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefepima, cualquier otra cefalosporina o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1,

Historial de reacción de hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemes).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves y algunas veces fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefepima debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de establecer terapia con cefepima, se deberá indagar para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad previas a la cefepima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se administra cefepima a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Cefepima se deberá administrar con precaución a pacientes con historial de asma o diátesis alérgica. El paciente deberá ser monitorizado cuidadosamente 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.

Los antibióticos deben administrarse con precaución a los pacientes que hayan mostrado algún tipo de alergia, especialmente a medicamentos. Si hay una reacción alérgica a Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN, se debe suspender el medicamento y aplicar el tratamiento adecuado.

Actividad antibacteriana de 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).

Igual que con otros antibióticos, su uso de Cefepima puede conducir al desarrollo de microorganismos resistentes. Si durante el tratamiento ocurriera una sobreinfección, deberán tomarse las medidas oportunas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, como la reducción de la producción urinaria debido a insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min) u otras afecciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima se debe ajustar para compensar la menor velocidad de eliminación renal. Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas elevadas y prolongadas de antibiótico a partir de las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal u otras afecciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de mantenimiento de cefepima se deberá reducir cuando se administre en estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de insuficiencia renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los patógenos causantes de la misma (ver sección 4.2 y 5.2).

En la experiencia post-comercialización, se han descrito los siguientes efectos adversos graves:

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-Reacciones adversas). La mayoría de los casos se dieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de interrumpir cefepima y/o después de la hemodiálisis; no obstante, algunos casos tuvieron un resultado fatal.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida cefepima, cuya gravedad varía desde una diarrea leve a una colitis potencialmente mortal.

Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del uso de cefepima. Si se sospecha o confirma una diarrea asociada a un antibiótico o una colitis asociada a un antibiótico, se debe suspender el tratamiento continuo con agentes antibacterianos, incluida la cefepima, y se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas de inmediato. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Se sabe que la cefepima se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a tener una función renal disminuida, se debe tener precaución en la selección de la dosis y se debe controlar la función renal (ver sección 5.2). En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal a los que se les administró la dosis habitual de cefepima, se produjeron efectos adversos graves (ver sección 4.8) que incluían encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluido el estado epiléptico no convulsivo) y / o insuficiencia renal.

Interferencia con los análisis de sangre

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con antibióticos bacteriostáticos puede interferir con la acción de los antibióticos betalactámicos.

Se recomienda la monitorización de la función renal durante el tratamiento con Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN si se administran otros medicamentos que tienen potencial nefrotóxico (es decir, aminoglucósidos y diuréticos potentes).

Las cefalosporinas pueden potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos.

Interacción con test de diagnóstico

En pacientes tratados con Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN el test de Coombs puede dar un resultado falso positivo, no habiendo evidencia de hemodiálisis.

En la prueba de glucosuria, puede producirse un resultado falso positivo debido a la reducción de cobre (preferiblemente se debe utilizar el método enzimático).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En lo que respecta a cefepima, no hay datos suficientes sobre su exposición durante el embarazo.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Este medicamento solo debe prescribirse a mujeres embarazadas con gran precaución.

Lactancia

No se esperan efectos durante la lactancia en el recién nacido/lactante ya que cefepima se excreta en muy pequeñas cantidades en la leche materna

Fertilidad

No hay datos sobre el uso de cefepima en la fertilidad humana. Los estudios de reproducción en animales no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. No obstante, posibles reacciones adversas como alteración del estado de conciencia, mareo, estado de confusión o alucinaciones podrían alterar la capacidad de conducir y utilizar maquinaria (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos (N = 5598), las reacciones adversas más comunes fueron los síntomas gastrointestinales y las reacciones de hipersensibilidad. Se enumeran en la tabla los efectos indeseables considerados como definitivos, probablemente o posiblemente relacionados con cefepima.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación, notificadas durante los ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización, se define utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$) y

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.

Clasificación según órgano-sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica ^a , anemia hemolítica ^a , agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica, angioedema
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Dolor de cabeza
	Raras	Crisis epilépticas, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la consciencia, mioclonía
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis 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 pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Molestias gastrointestinales
Trastornos de la piel y del	Frecuentes	Exantema

tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis tóxico-epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de urea en sangre, incremento de la creatinina sérica
	Frecuencia no conocida	Fallo renal, nefropatía tóxica ^a
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	Pirexia, inflamación del sitio de inyección
	Raras	Resfriado
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Prueba positiva de Coombs
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina, incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial
	Frecuencia no conocida	Resultado falso positivo de glicosuria

^a –Reacciones adversas que son generalmente aceptadas como atribuibles a otros compuestos de su clase.

El perfil de seguridad de Cefepima en bebés, lactantes y niños, fue similar al de los adultos

Al igual que con otros medicamentos de la familia de las cefalosporinas, se informó de encefalopatía (trastorno de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), convulsiones, mioclonos y / o insuficiencia renal. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima que excedieron las recomendadas (ver sección 4.4).

Como con otras cefalosporinas, se informó de anafilaxia, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia transitoria, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Durante las pruebas clínicas, los cambios en los tests de laboratorio fueron transitorios en los pacientes con valores basales normales. Los cambios que ocurrieron con una frecuencia entre el 1% y el 2% (excepto cuando se indicó otra frecuencia) fueron: aumento de alanina aminotransferasa (3.6%), aspartato aminotransferasa (2.5%), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, anemia, eosinofilia, aumento del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina (2.8%) y prueba de Coombs positiva sin hemólisis (18.7%). Se observaron aumentos transitorios de uremia, creatinina sérica y trombocitopenia en 0.5% a 1% de los pacientes. Se observaron leucopenia y neutropenia transitorias (<0,5%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Cefepima es un antibiótico bactericida de amplio espectro, con actividad frente a una amplia gama de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que incluyen muchas cepas resistentes a aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación.

Es altamente resistente a la hidrólisis causada por la mayoría de las beta-lactamasas. Tiene una afinidad reducida por las beta-lactamasas modificadas a través de los cromosomas y tiene una penetración rápida en las células de las bacterias Gram-negativas.

Resistencia

La resistencia a cefepima puede basarse en los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis a través de beta-lactamasas. La cefepima es estable para la mayoría de las betalactamasas modificadas por plásmidos y por cromosomas, pero puede ser hidrolizada de manera efectiva por ciertas beta-lactamasas de espectro extendido que están presentes principalmente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y por enzimas modificadas por los cromosomas.
- Baja afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPS) a cefepima. La resistencia adquirida por *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos es debida a las modificaciones de las PBP 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.
- Membrana exterior no penetrable.
- Bombas de expulsión de medicamento.

Puede haber simultáneamente más de un mecanismo de resistencia en cada pared celular. Dependiendo de los mecanismos presentes, puede haber resistencia cruzada a varios o a todos los otros betalactámicos y / o fármacos antibacterianos de otros tipos.

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

Valores críticos de concentración (Puntos de Corte)

Los valores críticos de concentración para diferenciar los patógenos sensibles (S) de los patógenos resistentes (R), de acuerdo con EUCAST (2009-05-25) son:

Patógeno	Sensibilidad	Resistencia
Valores críticos de concentración relacionados con las especies	no S \leq 4 mg/l	R > 8 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S \leq 1 mg/l	R > 8 mg/l

<i>Pseudomonas</i> ^a	S ≤ 8 mg/l	R > 8 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.25 mg/l	R > 0.25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci</i> A, B, C y G ^b <i>Staphylococcus</i> ^c	S ≤ 1 mg/l	R > 2 mg/l

^a Los puntos de corte están relacionados con una dosis elevada (2g x 3).

^b Basado en el valor de concentración crítica bencilpenicilina.

^c Basado en el valor de concentración crítica para meticilina.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar a lo largo del tiempo y según el área geográfica para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, 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, por lo menos en algunos tipos de infecciones.

Especies frecuentemente sensibles	
Microorganismos Aerobios Gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativos, incluidas cepas productoras de beta-lactamasa <i>Streptococci</i> . <i>Pneumococci</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos	<i>Acinetobacteria</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacteriae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa <i>Klebsiella</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>

Especies con resistencia adquirida	
Microorganismos Aerobios Gram-positivos	<i>Enterococos</i> <i>Listeria</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos Anaerobios	Bacterias anaeróbicas, incluyendo <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium difficile</i>
Otros microorganismos	<i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cefepima se absorbe completamente tras la administración IM.

Distribución

Adultos: las concentraciones plasmáticas promedio de cefepima observadas en el adulto masculino, después de una sola infusión IV (30 minutos) o después de la inyección IM de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g se resumen en la tabla 1; en la tabla 2 se presentan las concentraciones promedio en los tejidos y fluidos biológicos. Después de la administración intramuscular, cefepima se absorbe por completo.

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

Dosis de cefepima	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 detallan en la Tabla 2.

La unión de cefepima a proteínas séricas es, en promedio, 16.4% y es independiente de la concentración sérica.

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

Tejido o fluido	Dosis (IV)	Muestra: intervalo de tiempo medio (h)	Concentración media
Orina	500 mg	0 – 4	292
	1 g	0 – 4	926
	2 g	0 – 4	3120
Bilis	2 g	9.4	17.8
Fluido peritoneal	2 g	4.4	18.3
Líquido intersticial	2 g	1.5	81.4
Mucosa bronquial	2 g	4.8	24.1
Espujo	2 g	4.0	7.4
Próstata	2 g	1.0	31.5
Apéndice	2 g	5.7	5.2
Vesícula biliar	2 g	8.9	11.9

Biotransformación

Cefepima se metaboliza en N-metilpirrolidona, convirtiéndose rápidamente en N-óxido. Aproximadamente el 85% de la dosis administrada se elimina sin cambios; se detectan altas concentraciones de cefepima inalterada en la orina. Menos del 1% de la dosis administrada se elimina en la orina como N-metilpirrolidona, 6.8% como N-óxido y 2.5% como epímero de cefepima.

Eliminación

La vida media de eliminación de cefepima es aproximadamente de 2 horas, y es independiente de la dosis para el rango de 250 mg a 2 g. 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. 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.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La vida media de eliminación es más prolongada en pacientes con 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 LDP-Laboratorios TORLAN en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada: Voluntarios sanos con edad igual o superior a 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).

Niños: Se ha evaluado la farmacocinética a dosis individuales y múltiples de cefepima en pacientes de entre 2.1 meses y 11.2 años que recibieron dosis de 50 mg/kg, administradas vía IV perfusión o inyección IM; se administraron dosis múltiples cada 8 o 12 horas por un periodo de al menos 48 horas.

Después de administrar una única dosis intravenosa, el promedio de aclaramiento corporal total fue de 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución fue de 0,3 l/kg. El promedio total de vida media de eliminación fue de 1,7 horas. La proporción de cefepima recuperada inalterada en la orina fue del 60,4% de la dosis administrada y el aclaramiento renal fue la principal vía de eliminación con un valor promedio de 2,0 ml/min/kg.

Las concentraciones medias plasmáticas de cefepima después de la primera dosis fueron similares a las del estado estacionario y se constató una acumulación leve con la administración de dosis adicionales.

En el estado de equilibrio tras inyección IM el valor máximo de los picos plasmáticos que se alcanzó fue de 68 microgramos/ml tras 0,75 horas. La biodisponibilidad en el estado estacionario fue del 82% tras la administración intramuscular.

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

Tabla 3: Concentraciones medias plasmáticas y en LCR en niños*

Recogida muestra (h)	N	Concentración plasmática (microgramos/ml)	Concentración en LCR (microgramos/ml)	Relación LCR/plasma
0.5	7	67.1 (51.2)	5.7 (7.3)	0.12 (0.14)
1	4	44.1 (7.8)	4.3 (1.5)	0.10 (0.04)
2	5	23.9 (12.9)	3.6 (2.0)	0.17 (0.09)
4	5	11.7 (15.7)	4.2 (1.1)	0.87 (0.56)
8	5	4.9 (5.9)	3.3 (2.8)	1.02 (0.64)

* La edad de los pacientes varió de 3.1 meses a 12 años. Los pacientes con sospecha de infección del SNC recibieron 50 mg / kg cada 8 horas, en perfusión de 5 a 20 minutos. Las muestras en plasma y LCR se

tomaron en tiempos determinados en relación con el final de la infusión en el segundo o tercer día de tratamiento.

Otros: se observó mejoría clínica con cefepima en el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística. La farmacocinética de cefepima no cambió en pacientes con deterioro de la función hepática que recibieron una dosis única de 1 g y en pacientes con fibrosis quística. No es necesario ajustar la dosis de Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN en esta población.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios con animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico. En pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, la cefepima no mostró ser genotóxica. En ratas no se observó disminución de la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Arginina

6.2 Incompatibilidades

Cefepima no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones, excepto con los mencionados en la sección 6.6 "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Existe una incompatibilidad físico-química con metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina y aminofilina. En los casos en que esté indicada la administración intravenosa concomitante, estos principios activos no se deben administrar junto con cefepima o por la misma vía intravenosa.

6.3 Periodo de validez

Medicamentos en el envase original:

3 años.

Solución reconstituida para inyección, reconstituida con agua para inyectables:

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 18 horas a temperatura entre 15 y 25°C y durante 7 días en nevera (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y por lo general no deberían superar las 24 horas a 2 - 8 °C, a menos que la reconstitución se haya preparado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida para perfusión, reconstituida con otros disolventes (solución de cloruro de sodio 0.9%, cloruro de sodio 0.9% con solución de glucosa al 5%, solución de glucosa al 5% o 10%, solución de Ringer lactato, Ringer lactato con solución de glucosa al 5%, solución de lactato de sodio 1/6M):

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 4 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

No refrigerar.

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, a menos de que la reconstitución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales de conservación. Conservar el envase en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro tipo II de 20 ml cerrado con tapón de goma de clorobutilo y sellado con una tapa de aluminio y una cápsula flip-off.

Tamaño de las presentaciones: 1, 5, 10, 20, 25, 50 y 100 viales.

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Preparación y administración de la solución reconstituida:

Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN, polvo para solución inyectable y para perfusión debe disolverse en:

- a) agua para inyección
o en una de las soluciones enumeradas en la sección b) que se muestran a continuación para la administración intravenosa
- b) solución de cloruro de sodio al 0,9%,
cloruro de sodio 0,9%, con solución de glucosa 5%
solución de glucosa al 5% o al 10%
solución Ringer Lactato
solución Ringer Lactato, con solución de glucosa 5%
solución lactato de sodio 1/6 M.

Para la inyección intravenosa, el volumen del disolvente que se agregará a cada vial y la concentración resultante de cefepima se presentan en la siguiente tabla:

Cantidad de cefepima por vial	Volumen de diluyente que se debe agregar (ml)	Volumen final aproximado (ml)	Concentración aproximada de cefepima (mg/ml)
1 g IV	10.0	11.4	90
2 g IV	10.0	12.8	160

Para la perfusión intravenosa, el volumen del disolvente para perfusión (solución enumerada en el apartado b)) que se utilizará para la reconstitución y la concentración resultante de cefepima se presentan en la siguiente tabla:

El volumen del disolvente para perfusión que se utilizará para cada vial y la concentración resultante de cefepima se presentan en la siguiente tabla:

Cantidad de cefepima por vial	Volumen de diluyente que se debe agregar (ml)	Volumen final aproximado (ml)	Concentración aproximada de cefepima (mg/ml)
-------------------------------	---	-------------------------------	--

1 g IV	50.0	51.4	19
2 g IV	50.0	52.8	38

La solución resultante se debe administrar durante aproximadamente 30 minutos.

Para la administración intramuscular reconstituir el vial de 1 g con 3.0 ml de agua para preparaciones inyectables.

Nota:

Las soluciones *reconstituidas*, que se preparan correctamente, pueden presentar un color amarillo a marrón amarillento. Esto no significa que la eficacia de Cefepima LDP-Laboratorios TORLAN pueda verse comprometida.

El contenido del vial está destinado a un único uso. La solución *reconstituída* restante debe descartarse. Inspeccione el vial antes de usar. Solo se puede usar si la solución no presenta partículas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LDP LABORATORIOS TORLAN, S.A.

Ctra de Barcelona, 135-B
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2017

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/>