

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de cefepima (en forma de 1,189 g de cefepima dihidrocloruro monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo fino de color blanco a amarillo claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefepima está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos sensibles a la cefepima (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

*En adultos:*

- Infecciones agudas de los conductos biliares

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

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

Tratamiento de pacientes que padecan una bacteriemia que se produzca simultáneamente o de la que se tenga la sospecha de que está relacionada con alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

La cefepima se puede emplear en el tratamiento empírico de adultos, adolescentes y niños de 2 meses a 12 años con neutropenia febril de la que se tenga la sospecha de que se debe a una bacteriosis. En el caso de los pacientes que tengan un riesgo elevado de infecciones graves (p. ej., pacientes con un trasplante de médula ósea reciente, con hipotensión en el momento del cuadro clínico inicial, con una neoplasia maligna hemática subyacente o una neutropenia aguda o crónica), la monoterapia antimicrobiana puede no estar indicada. No se dispone de suficientes datos que respalden la eficacia de cefepima en monoterapia en esta población de pacientes. Podría ser recomendable un tratamiento combinado con un antibiótico aminoglucósido o glucopéptido, teniendo en cuenta el perfil de riesgo individual de cada paciente.

La cefepima se debe administrar conjuntamente con otros agentes antibacterianos, siempre que el posible espectro de acción de la bacteria causante no se encuentre dentro de su rango de actividad.

Han de tenerse en cuenta las guías oficiales sobre el uso adecuado de antibióticos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Tras la reconstitución, la cefepima se puede administrar por vía intravenosa en forma de inyección lenta a lo largo de un período de 3-5 minutos o bien en forma de perfusión breve a lo largo de un período de unos 30 min.

La posología y la forma de administración se basan en la naturaleza y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno, la función renal y la constitución general del paciente.

##### Posología en pacientes con una actividad renal normal:

*Adultos y adolescentes de más de 40 kg de peso corporal (aproximadamente de más de 12 años):*

Dosis única e intervalo de administración	
<i>Infecciones graves:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bacteriemia</li><li>• Neumonía</li><li>• Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)</li><li>• Infecciones agudas de los conductos biliares</li></ul>	<i>Infecciones muy graves:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infecciones intrabdominales complicadas</li><li>• Tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril</li></ul>
2,0 g cada 12 horas	2,0 g cada 8 horas

*Lactantes y niños (con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años o con un peso corporal ≤ 40 kg y una función renal normal)*

Dosis únicas (mg/kg de peso corporal), intervalo de dosis y duración del tratamiento		
	<i>Infecciones graves:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neumonía</li><li>• Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)</li></ul>	<i>Infecciones muy graves:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bacteriemia</li><li>• Meningitis bacteriana</li><li>• Tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril</li></ul>
<i>Niños a partir de los 2 meses de edad, peso corporal ≤ 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>Lactantes de 1 a menos de 2 meses de edad:</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 lactantes de menos de 2 meses es limitada. Las recomendaciones de la pauta posológica de 30 mg/kg cada 12 u 8 horas se determinaron a partir de los datos farmacocinéticos de niños de más de 2 meses de edad y se consideran adecuadas para los lactantes de 1 a menos de 2 meses.

En el caso de los niños que pesen > 40 kg, son aplicables las recomendaciones posológicas para adultos. En el caso de niños de más de 12 años de edad con un peso corporal de menos de 40 kg, se deben aplicar las recomendaciones posológicas para pacientes más jóvenes con un peso corporal de < 40 kg.

No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria recomendada de 2 g cada 8 h.

##### Posología en pacientes con insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis de cefepima para compensar la tasa de eliminación renal más lenta.

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

En el caso de los pacientes con una insuficiencia renal de leve a moderada, se recomienda una dosis inicial de 2,0 g de cefepima.

*En la tabla siguiente, se proporciona la dosis de mantenimiento posterior:*

Aclaramiento de creatinina [ml/min]	Dosis de mantenimiento recomendada: Dosis únicas e intervalo de administración	
	<i>Infecciones graves:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacteriemia</li> <li>• Neumonía</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)</li> <li>• Infecciones agudas de los conductos biliares</li> </ul>	<i>Infecciones muy graves:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones intrabdominales complicadas</li> <li>• Tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril</li> </ul>
> 50 (dosis habitual, no es necesario ajustar la dosis)	2 g cada 12 h	2 g cada 8 h
30-50	2 g cada 24 h	2 g cada 12 h
11-29	1 g cada 24 h	2 g cada 24 h
≤ 10	0,5 g cada 24 h	1 g cada 24 h

*Pacientes en diálisis:*

En pacientes que se estén sometiendo a hemodiálisis, aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis se eliminará durante un período de diálisis de 3 horas. Los modelos farmacocinéticos indican que es necesaria una reducción de la dosis en estos pacientes. Se recomienda la pauta posológica siguiente:

Dosis de carga de 1 g el primer día de tratamiento con cefepima, seguido de 500 mg al día a partir de entonces, salvo en el caso de la neutropenia febril, para cuya indicación, la dosis recomendada es de 1 g al día.

Los días de diálisis, la cefepima se debe administrar después del ciclo de diálisis. La cefepima se debe administrar a la misma hora todos los días, de ser posible.

En los pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), se recomienda la pauta posológica siguiente:

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

*Lactantes de 1 mes a niños de hasta 12 años con un peso corporal de ≤ 40 kg*

Una dosis de 50 mg/kg en el caso de los pacientes de 2 meses a 12 años (ver sección 5.2) y una dosis de 30 mg/kg en el de los lactantes de 1-2 meses es comparable a una dosis de 2 g en adultos, incluida la misma prolongación de los intervalos posológicos, tal como se muestra en la tabla siguiente.

*Niños de 2 meses de hasta 40 kg de peso corporal (aproximadamente 12 años)*

Dosis únicas (mg/kg de peso corporal) e intervalo de dosis		
Aclaramiento de creatinina [ml/min]	<i>Infecciones graves:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)</li> </ul>	<i>Infecciones muy graves:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacteriemia</li> <li>• Meningitis bacteriana</li> <li>• Tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril</li> </ul>
> 50 (dosis habitual, no es necesario ajustar la dosis)	50 mg/kg cada 12 h	50 mg/kg cada 8 h

30-50	50 mg/kg cada 24 h	50 mg/kg cada 12 h
11-29	25 mg/kg cada 24 h	50 mg/kg cada 24 h
≤ 10	12,5 mg/kg cada 24 h	25 mg/kg cada 24 h

#### Lactantes de 1 a menos de 2 meses de edad

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

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Pacientes de edad avanzada:

Dado que los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo mayor de presentar una actividad renal reducida, la pauta posológica se debe seleccionar cuidadosamente y se debe vigilar la función renal del paciente. Si existe insuficiencia renal, se recomienda el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

#### **Duración del tratamiento:**

La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días. En términos generales, la cefepima se debe administrar durante un período de al menos 7 días, sin superar los 14 días por tratamiento. En el caso del tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración habitual del tratamiento es de 7 días o hasta que remita la neutropenia.

#### **Forma de administración:**

Tras la reconstitución correspondiente, la cefepima se puede administrar mediante **inyección intravenosa directa** durante un período de 3-5 minutos o inyectar en el tubo de un equipo de administración mientras el paciente esté recibiendo un líquido IV compatible o mediante **perfusión intravenosa** durante 30 minutos. Para consultar las incompatibilidades y las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver secciones 6.2 y 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

La cefepima está contraindicada en pacientes que hayan sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a la cefepima, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otra cefalosporina o cualquier antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos). Dado su contenido en L-arginina, este medicamento también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la L-arginina y acidosis. Por tanto, se debe extremar la precaución en casos de hiperpotasemia.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Advertencias**

##### Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales. En el caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves, se debe

interrumpir el tratamiento con cefepima inmediatamente e instaurar las medidas de urgencia que sean necesarias.

Antes de iniciar el tratamiento con cefepima, se debe llevar a cabo un estudio exhaustivo para determinar si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad previas a la cefepima, las betalactamas o a otros medicamentos. En el 10 % de los casos, existe reactividad cruzada entre la hipersensibilidad a la penicilina y las cefalosporinas.

La cefepima se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o diátesis alérgica. Se debe someter al paciente a una supervisión estrecha durante la primera administración. Si se produce una reacción alérgica, el tratamiento se debe suspender de inmediato.

Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden precisar epinefrina y otros tratamientos de soporte.

#### Actividad antibacteriana de la cefepima

Debido al relativamente limitado espectro de actividad antibacteriana de cefepima, su uso no es adecuado en el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a menos que ya se haya identificado el patógeno y se sepa que es sensible o se tenga una sospecha clara de que el tratamiento con cefepima sería adecuado en los patógenos más probables (ver sección 5.1).

#### Insuficiencia renal

En pacientes que padecan una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min) u otras dolencias que puedan mermar la función renal, se debe ajustar la pauta posológica de cefepima para compensar la excreción más lenta a través de los riñones. Puesto que en los pacientes con insuficiencia renal u otros trastornos que puedan comprometer la función renal se pueden producir concentraciones séricas altas y prolongadas del antibiótico a partir de dosis habituales, se debe reducir la dosis de mantenimiento cuando se administre cefepima a dichos pacientes. La administración continuada se debe determinar mediante el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la sensibilidad del microorganismo responsable de la misma (ver secciones 4.2 y 5.2).

Durante la farmacovigilancia poscomercialización, se han notificado las reacciones adversas graves siguientes: encefalopatía reversible (alteración del conocimiento, incluido confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, crisis (incluso con un estado epiléptico no convulsivo) o fallo renal (ver sección 4.8). La mayoría de los casos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal que habían recibido dosis de cefepima que sobrepasaban las dosis recomendadas.

En términos generales, los síntomas de la neurotoxicidad se resolvieron tras la suspensión del tratamiento con cefepima o tras la hemodiálisis, aunque, no obstante, algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Si se administran fármacos que puedan ser nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y los diuréticos potentes, de forma simultánea con cefepima, se debe supervisar estrechamente la función renal.

#### **Precauciones especiales de uso**

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (Dacd) con el uso de prácticamente todos los antibióticos, incluida la cefepima, y su gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. Se debe tener en cuenta la Dacd en todos los pacientes que tengan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario revisar los antecedentes médicos, ya que la Dacd se ha notificado más de dos meses después de la administración de antibióticos. Si se tiene la sospecha de una Dacd o esta se confirma, es posible que se deba suspender el uso continuado del antibiótico no selectivo de *C. difficile*.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de cefepima puede tener como resultado la proliferación de microorganismos que no sean susceptibles. En el caso de que se produzca una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas oportunas.

#### Uso geriátrico

De los más de 6400 adultos que han recibido tratamiento con cefepima en los ensayos clínicos, el 35 % tenían 65 años o más, mientras que el 16 % tenían 75 años de edad o más. En el caso de los pacientes geriátricos de los ensayos clínicos, que recibieron la dosis para adultos habitual recomendada, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a la de los pacientes no geriátricos, salvo que el paciente

presentara insuficiencia renal. Se observó una pequeña prolongación de la semivida de eliminación y unos valores del aclaramiento renal más bajos, en comparación con lo observado en las personas más jóvenes. Si la función renal está comprometida, se recomienda el ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se sabe que la cefepima se excreta de forma considerable por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con una insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una función renal disminuida, se debe tener precaución al seleccionar la dosis y se debe supervisar la función renal (ver secciones 4.8 y 5.2). Se han producido acontecimientos adversos graves en pacientes pediátricos con insuficiencia renal a quienes se les administró la dosis habitual de cefepima, lo que incluye encefalopatía reversible (alteración de la conciencia, incluidos confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, crisis (incluido el estado epiléptico no convulsivo) e insuficiencia renal (ver sección 4.8).

#### Interferencia con pruebas serológicas

Se ha descrito una prueba de Coombs positiva, sin hallazgos indicativos de hemólisis, en pacientes que recibieron tratamiento con cefepima dos veces al día.

Las cefalosporinas pueden dar resultados positivos falsos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se utilizan pruebas basadas en la reducción del cobre (solución de Benedict o Fehling o pastillas Clinitest), pero no en las pruebas de glucosuria basadas en enzimas (glucosa-oxidasa). Por tanto, se recomienda utilizar pruebas de detección de la glucosa que se basen en las reacciones enzimáticas de la glucosa-oxidasa.

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

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes que estaban recibiendo cefepima dos veces al día, se han detectado resultados positivos en la prueba de Coombs sin hemólisis (ver secciones 4.4 y 4.8).

El resultado de la determinación de glucosa en orina puede ser un positivo falso, por lo que se sugiere el método de la glucosa-oxidasa.

El tratamiento simultáneo con antibióticos bacteriostáticos podría interferir con el mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Fertilidad**

En ratas no se observaron efectos nocivos para la fertilidad. No se dispone de datos relativos al efecto de cefepima sobre la fertilidad en seres humanos.

#### **Embarazo**

Los estudios de reproducción llevados a cabo en ratones, ratas y conejos no mostraron datos indicativos de daño fetal. No obstante, no se han realizado estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios realizados sobre reproducción efectuados en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, este fármaco solo se debe administrar a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

#### **Lactancia**

La cefepima se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. Se debe extremar la precaución cuando se administre cefepima a mujeres lactantes y se debe supervisar estrechamente al lactante.

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

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, las posibles reacciones adversas, como alteración de la conciencia, mareo, estado confusional o alucinaciones, pueden alterar la capacidad para conducir y usar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en las categorías siguientes de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas, la terminología y las frecuencias del MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

**Tabla. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante la experiencia clínica o poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término del MedDRA
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Prueba de Coombs positiva
	Frecuentes	Tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, anemia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica, <sup>a</sup> anemia hemolítica, <sup>a</sup> agranulocitos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Raras	Reacción anafiláctica, angioedema
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Glucosa en orina falsa positiva
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Estado confusional, alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Cefalea
	Raras	Convulsiones, parestesia, disgesia, mareo
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, estado de conciencia alterado, mioclonos
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Flebitis en el lugar de la perfusión
	Raras	Vasodilatación
	Frecuencia no conocida	Hemorragia <sup>a</sup>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Raras	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos gastrointestinales

<b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Bilirrubina en sangre elevada
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	Frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, <sup>a</sup> síndrome de Stevens-Johnson, <sup>a</sup> eritema multiforme <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	Poco frecuentes	Urea en sangre elevada, creatina en sangre elevada
	Frecuencia no conocida	Fracaso renal, nefropatía tóxica <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>	Raras	Prurito genital
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>	Frecuentes	Reacción en la localización de una infusión, dolor en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección
	Poco frecuentes	Pirexia, inflamación en la localización de una infusión
	Raras	Escalofríos
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada

<sup>a</sup> Reacciones adversas que por lo general se aceptan como atribuibles a otros compuestos de la clase.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de cefepima en lactantes y niños es semejante al de adultos. El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia que en los ensayos clínicos se consideró que estaba relacionado con la cefepima fue erupción.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9 Sobredosis**

En el caso de que se produzca una sobredosis aguda, sobre todo, en pacientes que presenten un deterioro de la función renal, la hemodiálisis será de ayuda para eliminar la cefepima del organismo, mientras que la diálisis peritoneal no surtirá efecto alguno. Al administrar grandes dosis a pacientes con insuficiencia renal, se han producido sobredosis accidentales (ver secciones 4.2 y 4.4). Los síntomas de una sobredosis incluyen encefalopatía (alteración de la conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonos y crisis (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 celular bacteriana (en la fase de crecimiento) mediante la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PUP), como, por ejemplo, las transpeptidasas, lo que se traduce en una acción bactericida.

## Relación FC/FD

El tiempo sobre la concentración inhibidora mínima (CIM) ( $fT > CIM$ ) es la cuantificación farmacocinética-farmacodinámica (FC-FD) que mejor se correlaciona con la actividad *in vivo* de la cefepima. Se debe seleccionar la diana, de modo que se relacione con al menos una citólisis fraccional en escala logarítmica de 1 (*1 log kill*). Una diana FC-FD de  $fT > CIM$  de al menos el 60-70 % (estasis bacteriana) parece ser el valor necesario de probabilidad para la consecución del objetivo (PCO) en la mayoría de los análisis. En el caso de las infecciones muy graves (en huéspedes inmunocomprometidos), puede ser necesaria una diana FC-FD superior de incluso el 100 %.

## Mecanismo de resistencia

La cefepima muestra una afinidad baja por las betalactamasas codificadas por los cromosomas y es sumamente resistente a la hidrólisis mediada por la mayoría de betalactamasas.

La resistencia bacteriana a la cefepima se puede deber a uno o más de los mecanismos siguientes:

- Reducción de la afinidad de las proteínas de unión a las penicilinas por la cefepima
- Producción de  $\beta$ -lactamasas que pueden hidrolizar la cefepima de forma eficaz (p. ej., varias de las  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro y las mediadas cromosómicamente)
- Impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de la cefepima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos gramnegativos
- Bombas de expulsión de principios activos

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

## Valores críticos de los análisis de sensibilidad

Los valores críticos de la concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, versión 13.1, 29.06.2023) de la cefepima son los siguientes:

<b>Patógeno</b>	<b>sensible</b>	<b>resistente</b>
<i>Enterobacteriales</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota <sup>1</sup>	nota <sup>1</sup>
<i>Streptococcus</i> (grupos A, B, C y G)	nota <sup>2</sup>	nota <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Valores críticos FC/FD (de especies no relacionadas)	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$

- 1 La susceptibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se ha deducido a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina, a excepción de la cefixima, la ceftacidima, la ceftacidima-avibactam, el ceftibuteno y el ceftolozano-tazobactam, que no poseen valores críticos y no se deben emplear en infecciones estafilocócicas. En el caso de fármacos administrados por vía oral, se debe extremar la precaución para lograr una exposición suficiente en el lugar de la infección. Si se notifican la cefotaxima y la ceftriaxona para estafilococos sensibles a la meticilina, se deben notificar como

- «Susceptibles, aumento de la exposición» (I). Algunas cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina son sensibles a la ceftarolina y el cefotobiprol.
- 2 La sensibilidad a las cefalosporinas de los estreptococos de los grupos A, B, C y G se ha deducido a partir de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

### Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, debe buscarse consejo profesional cuando se conozca la prevalencia regional de resistencia y la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

La cefepima suele ser activa contra los microorganismos siguientes *in vitro* (estado: diciembre de 2012).

<b>Especies sensibles frecuentemente</b>
<b>Microorganismos grampositivos aerobios</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibilidad a la meticilina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. cepas resistentes a la penicilina) <sup>○</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>○</sup>
<b>Microorganismos gramnegativos aerobios</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>○</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>○</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>○</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema durante el uso</b>
<b>Microorganismos grampositivos aerobios</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Microorganismos gramnegativos aerobios</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Especies intrínsecamente resistentes</b>
<b>Microorganismos grampositivos aerobios</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)

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

- ° Actualmente no se dispone de datos en el momento de la publicación de esta tabla. La sensibilidad se asume en las principales publicaciones, los trabajos normativos y las recomendaciones terapéuticas.
- + La tasa de resistencia es superior al 50 % en al menos una región.
- % Las cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro (BLAE) son siempre resistentes.
- <sup>3</sup> En un contexto ambulatorio, la tasa de resistencia es de < 10 %.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son lineales dentro del intervalo de 250 mg a 2 g IV; no difieren respecto a la duración del tratamiento.

### Absorción

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

### Distribución

La cefepima se distribuye bien en los tejidos y los líquidos del organismo. Dentro del intervalo de dosis de 250 mg-2 g, la distribución tisular relativa de la cefepima no varía respecto a la dosis administrada. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio es de 18 l. No existen datos relativos a ninguna acumulación en sujetos sanos a quienes se les administraron dosis de hasta 2 g IV a intervalos de 8 horas a lo largo de un período de 9 días. La unión a las proteínas séricas de la cefepima es de < 19 % y no depende de las concentraciones séricas. La semivida de eliminación media es de 2 horas aproximadamente.

### Biotransformación

La cefepima se metaboliza en menor medida. El metabolito urinario principal es el óxido de *N*-metilpirrolidina, una amina terciaria, que representa tan solo un 7 % de la dosis.

### Eliminación

La eliminación total media del organismo es de 120 ml/min. El aclaramiento renal medio de la cefepima es de 110 ml/min, lo que demuestra que la cefepima se elimina prácticamente a través de mecanismos renales, principalmente, mediante filtración glomerular. La recuperación en la orina de la fracción inalterada de cefepima es de aproximadamente el 85 % de la dosis, lo que provoca concentraciones elevadas de cefepima en la orina. Tras la administración IV de 500 mg de cefepima, la cefepima ya no fue detectable en el plasma después de 12 horas ni transcurridas 16 horas en la orina.

### *Pacientes de edad avanzada:*

La distribución de la cefepima se ha evaluado en varones de edad avanzada y en mujeres (> 65 años). La seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada es comparable a la de los adultos, aunque en esta población de pacientes se observó una ligera prolongación de la semivida de eliminación y un menor

aclaramiento renal. Es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes que también padecan una insuficiencia renal (ver el apartado *Posología en pacientes con insuficiencia renal* de la sección 4.2 y el apartado *Pacientes de edad avanzada* de la sección 4.4).

#### *Población pediátrica:*

La farmacocinética con dosis únicas y múltiples de cefepima se ha evaluado en pacientes con edades comprendidas entre 2 meses y 16 años que recibieron dosis de 50 mg/kg, administradas mediante perfusión IV. Las dosis múltiples se administraron cada 8 o 12 horas durante un período de al menos 48 horas.

Las concentraciones plasmáticas medias de cefepima después de la primera dosis fueron similares a las del estado de equilibrio, y se observó una ligera acumulación con la administración de dosis adicionales.

Los valores de los demás parámetros farmacocinéticos en lactantes y niños, determinados ambos tras la primera dosis y en el estado de equilibrio, no difirieron, independientemente de la pauta posológica (cada 12 horas o cada 8 horas). No se observaron diferencias en los valores farmacocinéticos ni tampoco entre pacientes de diferentes edades, así como tampoco entre sexos.

Tras la administración de una dosis IV única, el aclaramiento corporal total medio fue de 3,3 ml/min/kg, y el volumen de distribución, de 0,3 l/kg. La semivida de eliminación total media fue de 1,7 horas. El porcentaje 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 medio de 2,0 ml/min/kg.

#### *Insuficiencia renal:*

Los estudios llevados a cabo en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal han indicado una prolongación significativa de la semivida de eliminación. Existe una relación lineal entre la eliminación corporal individual y el aclaramiento de creatinina en sujetos con insuficiencia renal.

La semivida de eliminación media en pacientes sometidos a diálisis es de 13 horas (en el caso de la hemodiálisis) y 19 horas (en el caso de diálisis peritoneal continua ambulatoria).

#### *Insuficiencia hepática*

Con la administración de una dosis única de 1 g, la cinética de la cefepima no varió en pacientes con fibrosis quística ni insuficiencia hepática. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

A pesar de que no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno, los análisis *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la cefepima no es genotóxica.

Los estudios llevados a cabo en animales han mostrado que las dosis diarias de hasta 10 veces la dosis recomendada en humanos no tienen ningún efecto directo ni indirecto en la reproducción, el desarrollo embrionario, la duración de la gestación ni el desarrollo peri y posnatal.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

L-arginina.

Cefepima Noridem es una mezcla estéril de dihidrocloruro de cefepima monohidrato y arginina. La adición de arginina a una concentración aproximada de 725 mg/g de cefepima tiene por finalidad el mantenimiento del pH de la solución reconstituida de entre 4,0 y 6,0.

### **6.2 Incompatibilidades**

Al igual que la mayoría de antibióticos betalactámicos, la solución de cefepima no se debe añadir a una solución de metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina sulfato ni netilmicina sulfato por la

incompatibilidad física o química. Si se recomienda el tratamiento simultáneo con cefepima, cada uno de estos antibióticos se debe administrar por separado.

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

### 6.3 Periodo de validez

30 meses

Las soluciones reconstituidas deben emplearse de inmediato.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la preparación tras la dilución durante 7 días cuando se conserva a 2 °C-8 °C o durante 24 horas cuando se conserva a 23 °C-27 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se emplea de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura de 2-8 °C.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo fino de color de blanco a amarillo claro contenido en un vial de vidrio.

Viales de vidrio (de tipo III), cerrados con cierre de goma (de tipo I) y sellados con cierre de aluminio, con una tapa levadiza (*flip-top*) de plástico.

El medicamento se presenta en cajas de 1, 10 o 50 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 IV

El contenido del vial se disuelve en 10 ml de disolvente tal como se indica en la tabla siguiente. La solución preparada se inyecta lentamente a lo largo de un período de 3-5 minutos, directamente en una vena o directamente en la cánula de un sistema de perfusión, mientras el paciente esté recibiendo una perfusión con una solución IV compatible.

#### Preparación de la solución para perfusión IV

En el caso de la perfusión intravenosa, reconstituir la solución de 1 g de cefepima, tal como se indica más arriba para la administración intravenosa directa; y añadir la cantidad necesaria de solución resultante a un envase con uno de los líquidos IV compatibles. La solución preparada se debe administrar a lo largo de un período de aproximadamente 30 minutos.

**Tabla 1. Preparación de la solución de Cefepima Noridem**

Forma de administración/ cantidad	Disolvente que se tiene que añadir (ml)	Volumen final aproximado (ml)	Concentración aproximada de cefepima (mg/ml)
<b>Intravenoso</b>			
Vial de 1 g	10	11,4	90

#### Compatibilidad con líquidos intravenosos

Cefepima Noridem es compatible a concentraciones comprendidas entre 1 y 40 mg/ml con una de las siguientes soluciones para perfusión intravenosa:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9 %
- Solución de glucosa al 5 %
- Agua para preparaciones inyectables

La reconstitución/dilución del medicamento se deben efectuar en condiciones estériles. Añadir el volumen recomendado de la solución reconstituida y agitar suavemente hasta que el contenido del vial se haya disuelto por completo.

Exclusivamente para un solo uso. Se debe desechar toda solución sobrante.

Nota: Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para descartar la presencia de materia particulada en suspensión. De observarse, no usar la solución.

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

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

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia, Chipre

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

90.408

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

Junio 2025

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

Marzo 2025

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