

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima Qilu 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 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 claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### Adultos

- Bacteriemia asociada o de la que se tenga la sospecha de que esté asociada a alguna de las infecciones que se mencionan aquí.
- Neumonía aguda.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infección de la cavidad abdominal, lo que incluye peritonitis.
- Se recomienda la combinación con otro antibiótico, teniendo en cuenta el perfil de riesgo individual del paciente y los patógenos previstos o confirmados.
- Infecciones de la vesícula biliar y las vías biliares.
- Tratamiento empírico de episodios febriles en pacientes que presenten una neutropenia moderada (neutrófilos  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) o aguda (neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$ ). En el caso de los pacientes que tengan un riesgo elevado de infección aguda (p. ej., pacientes con un trasplante de médula ósea reciente, con una tensión arterial baja en el momento del cuadro clínico inicial, con una neoplasia maligna hemática subyacente o neutropenia aguda o crónica), la monoterapia antimicrobiana puede estar indicada. No se dispone de suficientes datos sobre la eficacia de cefepima en monoterapia en estos pacientes. El tratamiento combinado con un antibiótico perteneciente al grupo de aminoglucósidos o glucopéptidos está recomendado en los casos en los que sea adecuado, teniendo en cuenta el perfil de riesgos del paciente.

#### Niños

- Bacteriemia asociada o de la que se tenga la sospecha de que esté asociada a alguna de las infecciones que se mencionan aquí.
- Neumonía aguda.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Meningitis bacteriana.
- Tratamiento empírico de episodios febriles en pacientes que presenten una neutropenia moderada (neutrófilos  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) o aguda (neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$ ). En el caso de los pacientes que tengan un riesgo elevado de infección aguda (p. ej., pacientes con un trasplante de médula ósea reciente, con

una tensión arterial baja en el momento del cuadro clínico inicial, con una neoplasia maligna hemática subyacente o neutropenia aguda o crónica), la monoterapia antimicrobiana puede estar indicada. No se dispone de suficientes datos sobre la eficacia de cefepima en monoterapia en estos pacientes. El tratamiento combinado con un antibiótico perteneciente al grupo de aminoglucósidos o glucopéptidos está recomendado en los casos en los que sea adecuado, teniendo en cuenta el perfil de riesgos del paciente.

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

Cefepima Qilu 1 g y Cefepima Qilu 2 g están disponibles en dosis individuales.

##### Posología

La dosis varía en función de la sensibilidad al patógeno, la gravedad de la infección, la actividad renal y el estado general del paciente.

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

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

Dosis única de cefepima e intervalo de administración	
<p><i>Infecciones graves:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis</li> <li>○ Neumonía</li> <li>○ Infecciones complicadas del tracto urinario</li> <li>○ Infecciones de la vesícula biliar y las vías biliares</li> </ul>	<p><i>Infecciones muy graves:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infecciones del abdomen, lo que incluye peritonitis</li> <li>○ Tratamiento empírico de episodios febriles en presencia de neutropenia.</li> </ul>
2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento suele ser de 7 a 10 días. Por lo general, Cefepima Qilu no se debe emplear durante menos de 7 días ni durante más de 14 días en cada 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.

*Niños de 1 mes hasta 40 kg de peso corporal (aproximadamente 12 años):*

Dosis única de cefepima (mg/kg de peso corporal)/intervalo de dosis/duración del tratamiento		
	<p><i>Infecciones graves:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Neumonía</li> <li>● Infecciones complicadas del tracto urinario</li> </ul>	<p><i>Infecciones muy graves:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sepsis</li> <li>● Meningitis bacteriana</li> <li>● Tratamiento empírico de episodios febriles en presencia de neutropenia.</li> </ul>
Niños de 2 meses hasta 40 kg de peso corporal	<p>50 mg/kg de peso corporal cada 12 horas</p> <p><i>Infecciones graves:</i></p> <p>50 mg/kg de peso corporal cada 8 horas</p> <p>Duración: 10 días</p>	<p>50 mg/kg de peso corporal cada 8 horas</p> <p>Duración: 7-10 días</p>

Lactantes de 1-2 meses	30 mg/kg de peso corporal cada 12 horas <i>Infecciones graves:</i> 30 mg/kg de peso corporal cada 8 horas Duración: 10 días	30 mg/kg de peso corporal cada 8 horas Duración: 7-10 días
------------------------	--	---

La experiencia con niños de menos de dos meses es limitada y solo se dispone de experiencia con 50 mg/kg de peso corporal. No obstante, los datos farmacocinéticos en pacientes de más de dos meses muestran que una dosis de 30 mg/kg de peso corporal cada 12 u 8 horas es suficiente en el caso de los niños de 1-2 meses de edad. Se debe vigilar cuidadosamente a los niños con una edad comprendida en este intervalo de edades durante la administración.

La dosis recomendada en adultos es aplicable a los niños que tengan un peso corporal de más de 40 kg (ver tabla). La recomendación de dosis para pacientes más jóvenes con un peso corporal de  $\leq 40$  kg se debe usar en el caso de niños de más de 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg. La dosis en niños no debe sobrepasar la dosis máxima de adultos (2 g cada 8 horas).

Posología en pacientes con una actividad renal reducida:

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

La dosis se debe adaptar en el caso de pacientes que presenten una actividad renal reducida para compensar la excreción renal más lenta. La dosis inicial en pacientes con una actividad renal reducida de leve a moderada es la misma que la de los pacientes que presentan una actividad renal normal, es decir, 2 g de cefepima.

*La dosis posterior (dosis de mantenimiento) se muestra en la tabla siguiente:*

	Dosis de mantenimiento recomendada: Dosis única de cefepima e intervalo de administración	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	<i>Infecciones graves:</i>	<i>Infecciones muy graves:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Neumonía</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario</li> <li>• Infecciones de la vesícula biliar y las vías biliares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones del abdomen, lo que incluye peritonitis</li> <li>• Tratamiento empírico de episodios febriles en presencia de neutropenia</li> </ul>
> 50	2 g cada 12 horas (no es necesario adaptar la dosis)	2 g cada 8 horas (no es necesario adaptar la dosis)
30-50	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11-29	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
$\leq 10$	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas

Pacientes en diálisis:

Con *hemodiálisis*, aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima que se encuentra en el organismo se excreta después de tres horas. Los modelos farmacocinéticos indican que es necesaria una reducción de la dosis en los pacientes sometidos a hemodiálisis. Se recomienda la pauta posológica siguiente:

- 1 g de cefepima el primer día de tratamiento y 500 mg de cefepima/día en cada uno de los días subsiguientes para tratar todas las infecciones, salvo la neutropenia febril. En este caso, la dosis es de 1 g al día.

En la medida de lo posible, cefepima se debe administrar a la misma hora cada día, y los días en los que se administre la diálisis, esta dosis se debe administrar después de que haya finalizado la diálisis.

En el caso de pacientes con una disfunción renal que reciban diálisis peritoneal continua se recomienda la pauta posológica siguiente:

- 1 g de cefepima cada 48 horas en el caso de infecciones graves (sepsis, neumonía, infecciones complicadas de las vías urinarias, infecciones de la vesícula biliar y las vías biliares).
- 2 g de cefepima cada 48 horas en el caso de infecciones muy graves (infecciones del abdomen, lo que incluye peritonitis y el tratamiento empírico de la neutropenia febril).

*Niños de 1 mes hasta 40 kg de peso corporal (aproximadamente 12 años):*

Una dosis de 50 mg/kg de peso corporal en el caso de los niños de 2 meses a 12 años de edad y una dosis de 30 mg/kg de peso corporal en el caso de niños de 1-2 meses que se corresponde con una dosis de 2 g en adultos. Por ello, se recomienda la misma ampliación del intervalo de dosis o reducción de la dosis que en adultos, de acuerdo con las tablas siguientes.

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

Dosis única de cefepima (mg/kg de peso corporal)/intervalo de dosis		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	<i>Infecciones graves:</i>	<i>Infecciones muy graves:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Meningitis bacteriana</li> <li>• Tratamiento empírico de episodios febriles en presencia de neutropenia.</li> </ul>
> 50	50 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (no es necesario adaptar la dosis)	50 mg/kg de peso corporal cada 8 horas (no es necesario adaptar la dosis)
30-50	50 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	50 mg/kg de peso corporal cada 12 horas
11-29	25 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	50 mg/kg de peso corporal cada 24 horas
≤ 10	12,5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	25 mg/kg de peso corporal cada 24 horas

*Lactantes de 1-2 meses:*

Dosis única de cefepima (mg/kg de peso corporal)/intervalo de dosis		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	<i>Infecciones graves:</i>	<i>Infecciones muy graves:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Meningitis bacteriana</li> <li>• Tratamiento empírico de episodios febriles en presencia de neutropenia.</li> </ul>

> 50	30 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (no es necesario adaptar la dosis)	30 mg/kg de peso corporal cada 8 horas (no es necesario adaptar la dosis)
30-50	30 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	30 mg/kg de peso corporal cada 12 horas
11-29	15 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	30 mg/kg de peso corporal cada 24 horas
≤ 10	7,5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	15 mg/kg de peso corporal cada 24 horas

#### Disfunción hepática:

No es necesario adaptar la dosis en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.2).

#### Pacientes de edad avanzada:

Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una elevada probabilidad de presentar una actividad renal reducida, la pauta posológica se debe seleccionar cuidadosamente y se debe vigilar la actividad renal. Si existe insuficiencia renal, se recomienda adaptar la pauta posológica (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Cefepima Qilu se disuelve y, a continuación, se administra por vía intravenosa, y se puede administrar mediante una inyección lenta durante 3-5 minutos o bien mediante una infusión breve durante un período de aproximadamente 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a la clase de antibióticos de las cefalosporinas o a cualquier otro antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

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

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluso con un desenlace mortal en casos aislados.

Antes de comenzar el tratamiento con cefepima, es importante comprobar cuidadosamente si el paciente ha padecido alguna vez reacciones de hipersensibilidad a la cefepima, los betalactámicos u otros fármacos.

La cefepima se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de asma o diátesis alérgica. Se deberá someter al paciente a una supervisión estrecha durante el primer uso. Si se produce algún tipo de reacción de hipersensibilidad, el tratamiento se debe suspender de inmediato.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad graves, es posible que sea necesaria la administración de epinefrina o la instauración de otras medidas terapéuticas adecuadas.

#### *Actividad antibacteriana de la cefepima*

Dado el relativamente limitado espectro de actividad antibacteriana de la cefepima, la cefepima no es adecuada en el tratamiento de algunos tipos de infección, si el patógeno todavía no se ha documentado y se desconoce si es sensible a la cefepima. Al menos debe haber una probabilidad elevada de que los patógenos sean adecuados para el tratamiento con cefepima (ver sección 5.1).

### *Insuficiencia renal*

En pacientes que padezcan una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min) u otras dolencias que mermen la actividad renal, se debe ajustar la pauta posológica de cefepima para compensar la excreción más lenta a través de los riñones. Puesto que con las dosis normales se pueden producir concentraciones séricas del antibiótico elevadas y prolongadas en pacientes con insuficiencia renal o que padezcan enfermedades que mermen la actividad renal, en estos pacientes se debe reducir la dosis de mantenimiento. La administración de las dosis posteriores se debe determinar de acuerdo con la insuficiencia de la actividad renal, la gravedad de la infección y la sensibilidad de los patógenos causantes (ver sección 5.2).

Durante la farmacovigilancia poscomercialización, se han notificado las reacciones adversas siguientes: encefalopatía reversible (alteración del conocimiento, con confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluso con un estado epiléptico no convulsivo) o fallo renal (ver sección 4.8). La mayoría de los casos se produjeron en pacientes que presentaban una insuficiencia renal y que estaban recibiendo dosis de cefepima superiores a las recomendaciones.

En términos generales, los síntomas neurotóxicos se resolvieron tras la suspensión del tratamiento o después de la hemodiálisis, pero hubo algunos casos con desenlace mortal.

Asociado al uso de casi todos los antibióticos, incluida la cefepima. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD), cuya intensidad podría oscilar entre diarrea leve y 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 después de más de dos meses después del empleo de antibióticos. Si se tiene la sospecha de una DACD o esta se confirma, se debe contemplar la suspensión del tratamiento con antibióticos no selectivos de *C. difficile*.

El uso de cefepima podría provocar un crecimiento excesivo de patógenos no sensibles. En el caso de que se produzca una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas oportunas.

Cefepima Qilu no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Este medicamento se debe utilizar con precaución durante la lactancia (ver sección 4.6).

Cuando se combina cefepima con fármacos que puedan causar un daño renal, como los aminoglucósidos y los diuréticos potentes, se debe supervisar detenidamente la actividad renal.

### *Interferencia con las pruebas serológicas*

Se han notificado resultados positivos en la prueba de Coombs en pacientes tratados con una pauta de dos veces al día con cefepima, en ausencia de hemólisis.

Los antibióticos cefalosporínicos pueden dar resultados positivos falsos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se utilizan pruebas basadas en la reducción del cobre (reactivo de Benedict, solución de Fehling o pastillas Clinitest), pero no en las pruebas de glucosuria basadas en enzimas (glucosa-oxidasa). Por tanto, se recomiendan pruebas de detección de la glucosa que se basen en la reacción enzimática de la glucosa-oxidasa.

### *Pacientes de edad avanzada*

La seguridad y la eficacia de la cefepima en los pacientes de edad avanzada que estaban recibiendo la dosis recomendada en adultos fue comparable a la de los pacientes más jóvenes, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal. De los más de 6400 pacientes que han sido tratados con cefepima en los ensayos clínicos, el 35 % tenía más de 65 años, y el 16 % tenía más de 75 años. En comparación con los pacientes más jóvenes, se observó una semivida de eliminación moderadamente prolongada y unos valores más bajos del aclaramiento renal.

Si existe insuficiencia renal, se recomienda el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

La cefepima se excreta mayoritariamente a través de los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas podría aumentar en los pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la probabilidad de que exista una actividad renal reducida en los pacientes de edad avanzada, la pauta posológica se debe elegir con cuidado y se debe supervisar la actividad renal. Se han producido reacciones adversas graves en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que estaban recibiendo la dosis normal de cefepima, lo que incluye encefalopatía reversible (alteración del conocimiento, con confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluso con un estado epiléptico no convulsivo) o fallo renal (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

No se han realizado estudios de interacciones.

El uso simultáneo con antibióticos bacteriostáticos podría afectar al mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos.

##### Influencia en los valores analíticos (parámetros clínicos y bioquímicos):

Durante el tratamiento con Cefepima Qilu se pueden obtener resultados positivos falsos en la prueba de Coombs (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los métodos no enzimáticos para la determinación de la glucosa (un tipo de azúcar) en la orina podrían dar un resultado positivo falso. Por tanto, se deben emplear métodos de determinación enzimática.

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

##### Embarazo

No se dispone de datos suficientes relativos al uso de cefepima durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La cefepima atraviesa la barrera placentaria. Dada la ausencia de experiencia clínica, únicamente se debe usar cefepima después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo, especialmente en los tres primeros meses de embarazo.

##### Lactancia

Puesto que cefepima se excreta en la leche materna, únicamente se debe emplear cefepima durante la lactancia, después de una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo, por la cual se contemplen los posibles efectos negativos para el lactante.

En los lactantes alimentados con leche materna se podría producir diarrea, candidiasis o erupción, con lo que se debe interrumpir la lactancia. Se debe tener en cuenta la posibilidad del desarrollo de sensibilidad.

##### Fertilidad

La fertilidad no se vio afectada en ratas por el uso de cefepima. No se dispone de datos sobre fertilidad en humanos en tratamiento con cefepima.

#### **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. No obstante, puesto que durante el tratamiento con Cefepima Qilu se pueden producir reacciones adversas, como alteración del conocimiento, mareo, confusión o alucinaciones, la capacidad para conducir y usar máquinas se puede ver afectada. Se debe indicar a los pacientes que tengan precaución al conducir o usar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos llevados a cabo en 5598 pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones gastrointestinales y de hipersensibilidad. En la evaluación de las reacciones adversas se emplean las declaraciones de frecuencia siguientes:

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)

#### Reacciones adversas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización:

Sistema de clasificación por órganos	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Candidiasis oral, vaginitis
Raras	Candidiasis inespecífica
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Test de Coombs positivo
Frecuentes	Prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial, anemia, eosinofilia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica, <sup>1</sup> anemia hemolítica, <sup>1</sup> agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacción alérgica
Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico, angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida	Glucosa en orina falsa positiva
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes	Cefalea
Raras	Convulsiones, parestesia, cambios en el sentido del gusto, mareo
Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración del conocimiento, mioclonía
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Raras	Acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Vasculitis en el lugar de perfusión
Raras	Vasodilatación
Frecuencia no conocida	Hemorragia <sup>1</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Diarrea
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
Raras	Dolor abdominal, diarrea



<b>Sistema de clasificación por órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>
Frecuencia no conocida	Trastornos gastrointestinales
<b>Trastornos hepato biliares</b> Frecuentes	Alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida	Erupción Eritema, urticaria, prurito Edema Necrólisis epidérmica tóxica, <sup>1</sup> síndrome de Stevens-Johnson, <sup>1</sup> eritema multiforme <sup>1</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Raras	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Nitrógeno ureico en sangre elevado, creatinina en suero elevada Fallo renal, nefropatía tóxica <sup>1</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Raras	Prurito genital
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes Poco frecuentes Raras	Irritación en el lugar de perfusión, dolor e inflamación en el lugar de inyección Fiebre, inflamación en el lugar de la inyección Escalofríos
<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada

<sup>1</sup> Reacciones adversas que también se han observado con otros antibióticos cefalosporínicos.

El perfil de seguridad de cefepima en lactantes y niños es semejante al de adultos. En los ensayos clínicos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia de cefepima fue enrojecimiento cutáneo.

#### 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**

Cuando se administren dosis de cefepima no ajustadas a la actividad a pacientes con insuficiencia renal, se puede producir una sobredosis inintencionada (ver secciones 4.2 y 4.4). En el caso de una sobredosis aguda, en especial en los pacientes con insuficiencia renal, la cefepima se puede eliminar del organismo mediante hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es adecuada en este caso.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, Otros antibacterianos beta-lactámicos, Cefalosporinas de cuarta generación, códigoATC: J01DE01

#### Mecanismo de acción

En el caso de la cefepima, el mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared 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 farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia es ampliamente dependiente del intervalo de tiempo durante el que las concentraciones del principio activo sobrepasan la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno correspondiente.

#### Mecanismos de resistencia

La resistencia a la cefepima se puede basar en los mecanismos siguientes:

- Inactivación por betalactamasas: la cefepima puede ser hidrolizada por determinadas betalactamasas, en especial por las betalactamasas de amplio espectro (BLEA), lo que sucede en cepas como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*.
- Afinidad reducida de las PUP a la cefepima: la resistencia adquirida en neumococos y otros estreptococos se basa en las modificaciones de las PUP existentes como resultado de una mutación. No obstante, la formación de una PUP adicional con una afinidad reducida por la cefepima es responsable de la resistencia en los estafilococos resistentes a la meticilina (oxacilina).
- En las bacterias gramnegativas, la penetración insuficiente de la cefepima a través de la pared externa puede tener como resultado una inhibición de las PUP insuficiente.
- La cefepima puede ser transportada de forma activa de la pared mediante bombas de expulsión.

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

#### Valores críticos

La cefepima se analiza mediante series de dilución normalizadas. Se han establecido las concentraciones mínimas inhibitorias siguientes de patógenos sensibles y resistentes:

Valores críticos del EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (versión 8.1; 15.05.2018)

Patógeno	Sensible	Resistente
<b>Enterobacterias</b>	$\leq 1$ mg/l	$> 4$ mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1)</sup>	$\leq 8$ mg/l <sup>1)</sup>	$> 8$ mg/l <sup>1)</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> (grupos A, B, C y G) <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4$ mg/l	$> 4$ mg/l
<b>Valores críticos de especies no específicas<sup>4)</sup>*</b>	$\leq 4$ mg/l <sup>4)</sup>	$> 8$ mg/l <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Los valores críticos hacen referencia al tratamiento con dosis elevada (2 g, tres veces al día).

<sup>2)</sup> La susceptibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se ha deducido a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina. Algunas cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina son sensibles a la ceftarolina y el ceftobiprol.

<sup>3)</sup> La sensibilidad de los grupos A, B, C y G de estreptococos a las cefalosporinas se deducen a partir de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

<sup>4)</sup> Valores críticos relativos a una dosis diaria intravenosa de 2 g × 2 y una dosis elevada de al menos 2 g × 3.

\* Basado principalmente en la farmacocinética sérica.

#### Prevalencia de la resistencia adquirida

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo para especies individuales. Por tanto, es necesario disponer de la información local sobre el estado de resistencia para un tratamiento adecuado de infecciones graves. Si el estado de resistencia local es tal que la eficacia de cefepima sea cuestionable, se debe buscar asesoramiento terapéutico especializado. Particularmente, en el caso de infecciones graves o fracaso terapéutico, se debe obtener un diagnóstico microbiológico, con confirmación del patógeno y su sensibilidad a la cefepima.

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

<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Actualmente no se dispone de datos en el momento de la publicación de la tabla. La sensibilidad se asume en las principales publicaciones, los trabajos normativos y las recomendaciones terapéuticas.

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

% Las cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro (BLAE) son siempre resistentes.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La tabla siguiente muestra un resumen de las concentraciones plasmáticas medias de cefepima en varones adultos que estaban recibiendo cefepima en perfusión i.v. o inyección i.m., con una dosis de 1 g y 2 g en dosis única a lo largo de 30 minutos.

Dosis de cefepima	Concentración plasmática media de cefepima ( $\mu\text{g/ml}$ ) en adultos sanos					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

### Distribución

La unión de cefepima a las proteínas séricas es del 16,4 % y es independiente de las concentraciones séricas de cefepima.

### Biotransformación

La cefepima se metaboliza a N-metilpirrolidina, que se convierte rápidamente en N-metilpirrolidina-N-óxido. El 85 % de la dosis administrada se recupera inalterada en la orina. En la orina se encuentran concentraciones elevadas de la cefepima inalterada. Menos del 1 % de la dosis administrada se recupera en la orina en forma de N-metilpirrolidina, el 6,8 % como N-óxido y el 2,5 % como un epímero de la cefepima.

### Eliminación

La semivida de eliminación media de la cefepima es de 2 horas y no varía a lo largo de un intervalo de dosis de 250 mg a 2 g. No hay signos de acumulación en los pacientes que reciben una dosis de 2 g por vía i.v. cada 8 horas a lo largo de un período de 9 días. La tasa de excreción total media es de 120 ml/min. El aclaramiento renal medio de cefepima es de 110 ml/min. La cefepima se excreta prácticamente en exclusiva por vía renal, principalmente mediante filtración glomerular.

### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, con un grado variable de intensidad, se produce una prolongación significativa de la semivida de eliminación. Existe una relación lineal en pacientes con insuficiencia renal entre la tasa de excreción total individual y el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). La semivida de eliminación media en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal grave es de 13 horas en el caso de la hemodiálisis y de 19 horas en el de diálisis peritoneal continua ambulatoria.

### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, la farmacocinética después de una dosis única de 1 g no varía. De ahí que no sea necesario el ajuste de la pauta posológica.

### Pacientes de edad avanzada:

Los voluntarios sanos de edad avanzada de un ensayo clínico, con edades de  $\geq 65$  años que estaban recibiendo una dosis única de 1 g por vía i.v. mostraron un área bajo la curva de concentración frente al tiempo más elevada y unos valores de aclaramiento renal más bajos. Cuando exista insuficiencia renal, se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.2 y 4.3).

#### ***Población pediátrica:***

La farmacocinética después de la administración única y múltiple se estudió en pacientes con edades comprendidas entre 2,1 meses y 11,2 años, con 50 mg/kg de peso corporal, administrados mediante perfusión i.v. o inyección i.m. Con la administración múltiple, esta dosis se administró cada 8 o 12 horas durante al menos 48 horas.

Después de una dosis única i.v., la tasa de excreción total fue de 3,3 ml/min/kg, y el volumen medio de distribución fue de 0,3 l/kg. La semivida de eliminación media fue de 1,7 horas. El 60,4 % de la dosis administrada se recuperó inalterada en la orina, y el aclaramiento renal de aproximadamente 2,0 ml/min/kg representa la vía de eliminación principal.

La concentración plasmática media de cefepima tras la primera dosis fue semejante a la del estado de equilibrio, con solo una ligera acumulación tras la administración múltiple. Los demás parámetros farmacocinéticos en lactantes y niños no fueron diferente después de la primera dosis y en el estado de equilibrio, independientemente del intervalo de dosis (cada 12 u 8 horas). Además, no se encontraron diferencias en la farmacocinética entre los distintos niveles etarios ni entre pacientes varones o de sexo femenino.

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

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la capacidad carcinogénica. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la cefepima no es genotóxica. En ratas no se observaron efectos nocivos para la fertilidad.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Arginina.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

Existe una incompatibilidad física y química con metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina y aminofilina. Si está indicada la administración intravenosa simultánea, estos principios activos no se deben mezclar con cefepima ni administrarse a través de la misma vía intravenosa.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

*Soluciones listas para su uso:*

*Solución reconstituida*

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 2 horas a una temperatura de 25 °C y durante 6 horas a 2-8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el fármaco se debe utilizar inmediatamente, a menos que el método de apertura y reconstitución evite el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se usa inmediatamente, la observación del tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del profesional sanitario responsable del tratamiento.

#### Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 2 horas a una temperatura de 25 °C y durante 6 horas a 2-8 °C cuando se mezcla cefepima con soluciones de ampicilina, clindamicina, heparina, cloruro potásico, teofilina, para diálisis peritoneal y para nutrición parenteral.

Desde un punto de vista microbiológico, el fármaco se debe utilizar inmediatamente, a menos que el método de apertura y reconstitución evite el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se usa inmediatamente, la observación del tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del profesional sanitario responsable del tratamiento.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original 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

El medicamento se presenta en viales incoloros de 20 ml de capacidad, de vidrio de tipo II, con un tapón de goma de butilo recubierto con película de 20 mm y precinto con una tapa combinada de aluminio y plástico.

Presentaciones: caja de 1, 10 y 50 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### Preparación y administración de las soluciones listas para su uso para el uso intravenoso (i.v.):

El polvo se debe disolver en:

- Agua para preparaciones inyectables o una de las soluciones siguientes que se enumeran a continuación del apartado b) para la administración intravenosa:
- Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml).  
Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) con glucosa al 5 % (50 mg/ml).  
Solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) o solución de glucosa al 10 % (100 mg/ml).  
Solución de lactato de sodio compuesta.  
Solución de lactato de sodio compuesta con glucosa al 5 % (50 mg/ml).  
Solución de lactato de sodio 1/6 M.

El volumen del disolvente necesario que se debe añadir al vial correspondiente y la concentración de cefepima resultante en cada caso se muestran en la tabla siguiente:

Cantidad de cefepima por	Volumen de disolvente que se	Volumen final aproximado	Concentración aproximada de
--------------------------	------------------------------	--------------------------	-----------------------------

vial	tiene que añadir (ml)	disponible (ml)	cefepima (mg/ml)
1 g	10	11,4	90

Estas soluciones se pueden administrar directamente a modo de inyección intravenosa lenta (3-5 minutos) con una jeringa o vía de perfusión.

Como alternativa, se pueden añadir a una de las soluciones para perfusión que se enumeran más arriba en el apartado b), administradas a modo de perfusión intravenosa breve, durante un período de aproximadamente 30 minutos.

Cefepima no se debe mezclar con otros medicamentos ni soluciones que no sean las enumeradas más arriba en los apartados a) y b).

#### Compatibilidad (miscibilidad):

Es posible la administración intravenosa simultánea de cefepima con otros antibióticos que no sean amicacina y clindamicina (en los que se ha demostrado la compatibilidad; ver a continuación), pero no se deben administrar mezclados con cefepima ni a través de la misma vía intravenosa (ver sección 6.2).

En la tabla siguiente se muestra con qué medicamentos y soluciones es compatible la cefepima (que se pueden mezclar) y en qué condiciones se puede (temperatura, período) conservar la solución para perfusión:

Concentración de cefepima (mg/ml):	Compatible (miscible) con:	Disolvente o agente diluyente	Conservación de la solución para perfusión lista para su uso
40	Amicacina 6 mg/ml	Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml)	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)
4-40	Clindamicina 0,25-6 mg/ml	Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml)	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)
4	Heparina 10-50 UI/ml	Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml)	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)
4	Cloruro potásico 10-40 mEq/l	Solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml)	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)
4	Teofilina 0,8 mg/ml	Solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml)	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)
1-4	Solución de nutrición parenteral	-----	un máximo de 6 horas en la nevera

			(2-8 °C)
0,125-0,25	Solución para diálisis peritoneal	-----	un máximo de 6 horas en la nevera (2-8 °C)

Las mezclas de cefepima con soluciones de ampicilina, clindamicina, heparina, cloruro potásico, teofilina de diálisis peritoneal y de nutrición parenteral son estables desde el punto de vista físico y químico a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 horas y en la nevera (2-8 °C) durante 6 horas.

No obstante, independientemente de la estabilidad física y química mostrada, dada la posible contaminación microbiana de la preparación, la solución en cuestión se debe preparar de nuevo en un plazo breve de tiempo antes de la administración, siempre que sea posible. De no ser posible, la solución lista para su uso se debe conservar en una nevera (2-8 °C) durante 6 horas como máximo.

#### Información sobre el uso de la solución lista para su uso

Las soluciones listas para su uso que se hayan preparado siguiendo las instrucciones pueden adquirir un color de amarillo claro a amarillo pardo. Esto no es un signo de pérdida de eficacia de cefepima.

El contenido de un vial está indicado para un solo uso. Se debe desechar todo residuo de la solución lista para su uso.

La solución lista para su uso se debe inspeccionar visualmente antes de la administración por si existen partículas sobrenadantes. Si se observan partículas en suspensión, no se debe utilizar 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**

QILU PHARMA SPAIN S.L.  
Paseo de la Castellana 40,  
planta 8, 28046-Madrid,  
España

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

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

Enero 2019

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

Septiembre 2018