

Coordinadores:
Francisco Javier Candel González
Juan González del Castillo

Reducir la presión antibiótica

Juan González del Castillo

Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias



Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMUR



Título:

Más Formación para la gestión adecuada de la Terapia Antimicrobiana. Reducir la presión antibiótica

Copyright del texto:

Juan González del Castillo

Copyright de la edición:

Andaru Pharma, S. L.

c/ Ladera de los Almendros, 12
28032 Madrid

info@andarupharma.com

www.andarupharma.com



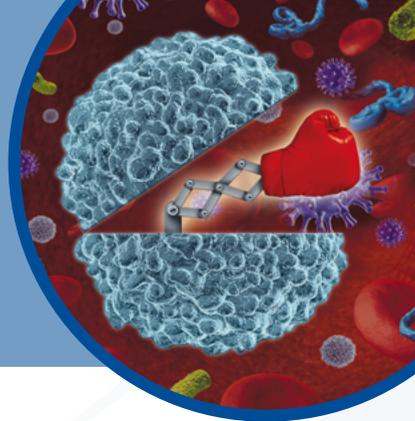
andaru
pharma

marketing & comunicación

Queda prohibida, salvo excepción prevista por la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con la autorización de los titulares de su propiedad intelectual. La infracción de los derechos de difusión de la obra puede ser constitutiva de un delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. Código Penal).

El contenido de esta publicación y las opiniones manifestadas es responsabilidad exclusiva del autor.

Reducir la presión antibiótica



Juan González del Castillo

Médico del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos.

Coordinador del Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES).

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos tiene importantes consecuencias, tanto clínicas como económicas. El motivo principal de su aparición es la utilización de antibióticos lo que condiciona una presión selectiva sobre los patógenos.

El tratamiento individual puede repercutir en la salud de la sociedad como resultado de todos los usos de estos fármacos, que conducen a la aparición de patógenos resistentes y al consiguiente riesgo de diseminación en la comunidad de éstos.

La estrategia fundamental para prevenir su aparición es el uso apropiado de los antibióticos, lo cual es definido por la OMS como el uso eficaz en relación con el antimicrobiano con el cual se obtiene

el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana.

A pesar de que este es un riesgo que se corre incluso con el uso apropiado de los antimicrobianos, su uso incorrecto aumenta la presión selectiva total en beneficio de los microorganismos farmacorresistentes. Para reducir la probabilidad de aparición, recomendamos las siguientes estrategias: disminuir la prescripción de antimicrobianos, disminuir la duración de los tratamientos, ajustar el espectro a la sospecha etiológica evitando en lo posible la utilización de antimicrobianos de amplio espectro y establecer una terapia de simplificación y secuencial precoz.

1. Disminuir la prescripción de antibióticos

No siempre está indicado establecer terapia antimicrobiana en pacientes con infección. Debemos recordar en este punto la existencia de modelos de infección donde los principales patógenos responsables de los procesos son virus, como en el caso de las infecciones respiratorias de vías altas. Teniendo en cuenta su elevada incidencia, estas representan un objetivo claro en las estrategias para disminuir la prescripción de antimicrobianos.

Existen además patologías crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia cardíaca crónica, en las que los pacientes sufren exacerbaciones clínicas en muchos casos, pero no siempre, secundarias a procesos infecciosos bacterianos. Existen estudios que han mostrado que la utilización de procalcitonina (PCT) para tomar la decisión de prescribir o no el antimicrobiano en este perfil de pacientes pueden conducir a una disminución de esta sin riesgo de malos resultados clínicos. La evidencia publicada apoya el uso de la PCT como marcador biológico de la infección bacteriana que puede ser utilizado para reducir la exposición a los antibióticos.

Por último, recordar que en las infecciones virales la utilización de antibióticos no conduce a una mejoría clínica y sí puede causar efectos adversos derivados de la utilización del antimicrobiano o infección por *Clostridium difficile*.

2. Disminuir la duración del tratamiento antibiótico

En los últimos años se han venido publicando diversos estudios que valoran el momento de la suspensión del ciclo de tratamiento antibiótico, con el objetivo de reducir el tiempo de exposición al antimicrobiano. En este sentido, se ha observado que ciclos cortos pueden ser suficientes para la curación del proceso infeccioso en determinados modelos de infección.

En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, los estudios disponibles sugieren que los pacientes adultos inmunocompetentes con infección leve o moderada pueden ser tratados de manera segura y efectiva con regímenes de tratamiento antibiótico de incluso 5 días. En infección intraabdominal comunitaria (IIA) leve o moderada, en pacientes inmunocompetentes, sin factores de riesgo de mala evolución y con un correcto control del foco, pueden ser suficientes 3 días de tratamiento antibiótico para la curación.

También existe evidencia en pacientes graves que la utilización de PCT para empezar o terminar el ciclo de antibiótico conduce a una disminución de la exposición sin aumentar la mortalidad.

La reducción de la exposición a antibióticos de los pacientes puede limitar el incremento progresivo de las tasas de resistencias a antimicrobianos que se observan en la última década, disminuir los costes derivados del propio proceso infeccioso y mejorar la adherencia y la tolerancia del paciente al tratamiento.

3. Ajustar el espectro a la sospecha etiológica

La elección del antibiótico apropiado puede no ser sencilla. Habitualmente carecemos de un diagnóstico microbiológico fidedigno y muchos modelos de infección pueden ser causados por distintos patógenos que por otra parte provocan una misma presentación clínica.

Para tomar apropiadamente la decisión inicial debemos tener en cuenta, el modelo de infección, los agentes causales más frecuentemente relacionados epidemiológicamente con esta, los factores de riesgo del propio paciente para tener una infección por patógenos resistentes o menos habituales, la comorbilidad que padece, la información local o regional de la situación de las resistencias antimicrobianas frente a los patógenos sospechosos y la gravedad clínica del proceso.

Es un error frecuente el confundir la potencia (número de logaritmos de la microbiota existente que el antibiótico es capaz de eliminar en un tiempo determinado) con el espectro (abanico de familias de bacterias sobre los que el citado antibiótico es efectivo). Este error nos conduce en ocasiones a la prescripción en situaciones de gravedad de antimicrobianos de amplio espectro, sin pensar que en esa situación clínica podría ser de mayor utilidad un antimicrobiano potente que de amplio espectro si tenemos bien definido el agente etiológico. Las técnicas diagnósticas de PCR en tiempo real pueden mejorar el abordaje terapéutico de los pacientes y conducir a una optimización de la pres-

cripción antibiótica inicial al tener rápidamente información acerca del agente etiológico.

4. Terapia de simplificación

Una estrategia para preservar, o al menos no deteriorar, el nicho ecológico es el desescalamiento o terapia de simplificación, una técnica que consiste en la sustitución de un tratamiento antibiótico por una familia de antimicrobianos con un espectro más específico para el microorganismo causal, guiado por los resultados del cultivo del foco, optimizando de esta manera potencia y espectro y habitualmente disminuyendo el gasto sanitario.

Cuando un paciente presenta una infección grave puede ser necesaria la instauración de un tratamiento antibiótico inicial de amplio espectro, pero es fundamental la obtención de los cultivos oportunos en función del modelo de infección.

Una vez conocido el resultado del cultivo y del antibiograma, se debe desescalar, siempre que la bacteria aislada sea sensible, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios (alergias, toxicidad renal, hepática,...), los parámetros PK/PD del nuevo antibiótico y que la evolución clínica sea favorable.

5. Terapia secuencial

Numerosos estudios han confirmado las ventajas en cuanto a efectividad terapéutica y ahorro económico de esta estrategia.

Las ventajas de su instauración son la menor necesidad de accesorios y dispositivos para la preparación y administración del fármaco, proporcionar mayor comodidad, movilidad e independencia al paciente, la reducción de las complicaciones, principalmente flebitis e infección nosocomial asociada a esta vía (bacteriemia secundaria, flebitis séptica) y la reducción de la estancia hospitalaria, disminuyendo la probabilidad de infección nosocomial. Por estos motivos, el cambio del tratamiento parenteral a oral debe realizarse lo antes posible, siempre que no se vea comprometida la respuesta terapéutica, y para ello exige estabilidad hemodinámica, normalización o descenso de la temperatura, normalización o descenso de los marcadores de inflamación, tolerancia a la vía oral y que no exista compromiso en la absorción intestinal.

Respecto a la selección del antimicrobiano, debe realizarse dependiendo de la etiología esperable, los patrones de sensibilidades locales, las características PK/PD de cada antibiótico y las

características del paciente. El tratamiento secuencial no implica que deba realizarse con la formulación oral del antimicrobiano que se ha empleado por vía parenteral. Si no existe formulación oral se empleará un antimicrobiano con un espectro equivalente.

La mayor parte de los estudios publicados se centran en el empleo de quinolonas y cefalosporinas. Dependiendo del modelo de infección y del patógeno causal elegiremos uno u otro antibiótico oral dentro de la misma familia. Así, en el caso de la neumonía cefditoreno sería más óptimo que cefixima, por su superior actividad neumocócica, y que cefuroxima, que no alcanza concentraciones suficientes en tejido pulmonar. Otros antibióticos que han demostrado su eficacia en la terapia secuencial de la neumonía son el levofloxacino y amoxicilina-clavulánico. Por último, indicar que no hay indicación clínica para realizar terapia secuencial en las infecciones en las que la penetración tisular del antibiótico pueda ser limitada.

Tabla 1. Recomendaciones para reducir la presión antibiótica

1	Disminuir la prescripción de antimicrobianos
2	Disminuir la duración de los ciclos de antibióticos
3	Ajustar el espectro a la sospecha etiológica
4	Establecer una terapia de simplificación
5	Realizar precozmente terapia secuencial

Tabla 2. **Microorganismos involucrados en las infecciones comunitarias**

Infección respiratoria:	Infección urinaria:
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> * - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> - <i>Moraxella catarrhalis</i> - <i>Legionella pneumophila</i> - <i>Enterobacteriaceae spp.</i> ** - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ** - <i>Staphylococcus aureus</i> ** 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> * - <i>Proteus spp.</i> - <i>Klebsiella spp.</i> - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ** - <i>Enterococcus spp.</i> ** - <i>Corynebacterium urealyticum</i>**
Infección abdominal:	Infección de piel y partes blandas:
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> * - <i>Klebsiella spp.</i> - <i>Anaerobios (Bacteroides fragilis)</i> - <i>Streptococcus spp.</i> - <i>Staphylococcus spp.</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ** - <i>Enterococcus spp.</i> ** 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus spp.</i> * - <i>Staphylococcus aureus</i> * - <i>Klebsiella spp.</i> - <i>Enterococcus spp.</i> - <i>Acinetobacter baumannii</i> - <i>Eschericia coli</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Enterobacter spp.</i> - <i>Proteus spp.</i> - <i>Bacteroides spp.</i> - <i>Peptostreptococcus spp.</i> - <i>Clostridium spp.</i>

* *Microorganismos considerados como “patógenos clave” que deben tener siempre cobertura.*

** *Patógenos que se aíslan en función de los factores de riesgo del paciente.*

Bibliografía

1. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 1;176:1257-65. 2. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:382-95. 3. González del Castillo J, Julián Jiménez A, Candel-González FJ. Gestión del arsenal antibiótico. *Emergencias.* 2014;8:S1-9. 4. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.

Meiact[®]

CEFDITORENO

Actúa.



I+D+i **TEDEC meiji**

www.tedecmeiji.com

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cefditoreno correspondientes a 245,1 mg de pivoxilo de cefditoreno. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de cefditoreno correspondientes a 490,2 mg de pivoxilo de cefditoreno. Excipiente con efecto conocido: 26,2 mg de sodio por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco de forma elíptica impreso por una cara con el logotipo "TMF" en tinta azul. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** MEIACT está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1.): • Faringoamigdalitis aguda. • Sinusitis maxilar aguda. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica. • Neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, folliculitis, impétigo y forunculosis. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **4.2 Posología y forma de administración.** La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección, el estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados. **Posología. Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):** • Faringoamigdalitis aguda: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 10 días. • Sinusitis maxilar aguda: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 10 días. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 5 días. • Neumonía adquirida en la comunidad: - En casos leves: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 14 días. - En casos moderados: 400 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 14 días. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12 horas durante 10 días. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada no se precisan ajustes de dosis, excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal. **Insuficiencia renal.** No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de carácter leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) la dosis diaria total no debe superar 200 mg de cefditoreno cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se recomienda una dosis única de 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis (ver secciones 4.4. y 5.2.). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. En casos de insuficiencia grave (Child-Pugh C), no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación de dosis (ver sección 5.2.). **Población pediátrica.** MEIACT no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años. La experiencia en niños es limitada. **Forma de administración.** Los comprimidos deben ingerirse enteros con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos deben ser administrados con comidas. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo, otra cefalosporina o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio. • Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico. • Al igual que otros fármacos productores de pivalato, cefditoreno pivoxilo está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de instaurar la terapia con cefditoreno, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoreno, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico. Cefditoreno debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico. Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoreno. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve período de tiempo tras el tratamiento. Cefditoreno debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado. Cefditoreno debe ser utilizado con precaución en individuos con historial de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al cefditoreno se incrementa (ver sección 5.2.). Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando cefditoreno se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones (ver sección 4.2.). Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicósidos o potentes diuréticos (como la furosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad. El uso prolongado de cefditoreno puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como Enterococci y Candida spp. Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante. La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de cefditoreno pivoxilo no tenía efectos clínicos. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Antiácidos.** La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y cefditoreno pivoxilo junto con comida produjo una disminución de la C_{max} y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un período de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoreno pivoxilo. **Antagonistas de los receptores H₂.** La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y cefditoreno pivoxilo oral produjo una disminución de la C_{max} y el AUC de cefditoreno en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de cefditoreno pivoxilo con antagonistas de los receptores H₂. **Probenecid.** La administración simultánea de cefditoreno pivoxilo con probenecid reduce la excreción renal de cefditoreno, produciendo un aumento del 49% en la C_{max}, del

122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación. **Anticonceptivos orales.** La administración de cefditoreno pivoxilo no alteró las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoreno pivoxilo puede tomarse simultáneamente en combinación con anticonceptivos orales que contengan etinil estradiol. **Interacción con medicamentos/pruebas de laboratorio:** - Las cefalosporinas pueden inducir falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea. - Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos. - Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidasa o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciban cefditoreno pivoxilo. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No existen datos suficientes sobre la utilización de cefditoreno en mujeres embarazadas. **Lactancia.** No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de cefditoreno en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de MEIACT durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de MEIACT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoreno pivoxilo puede causar mareos y somnolencia (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos aproximadamente 6.000 pacientes recibieron cefditoreno en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg dos veces al día. Las reacciones adversas observadas, comunicadas tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización se describen a continuación: Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Exploraciones complementarias: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Leucopenia, aumento de ALT. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Prolongación del tiempo de coagulación, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, albuminuria, disminución del tiempo de trombolastina, aumento de los niveles de LDH, y aumento de los niveles de creatinina. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Disminución de carnitina en el suero. Trastornos cardíaco: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Fibrilación auricular, fallo cardíaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular. Trastornos en sangre y sistema linfático: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Trombocitosis, leucopenia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Agranulocitosis. Trastornos del sistema nervioso: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Cefalea. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Nerviosismo, mareos, somnolencia, trastornos del sueño. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Amnesia, desorientación, hipertonia, meningitis, temblor. Trastornos oculares: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis. Trastornos del oído y del laberinto: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Tinnitus. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Faringitis, rinitis, sinusitis. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Asma. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial. Trastornos gastrointestinales: Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$): Diarrea. Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disguesia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua. Trastornos renales y urinarios: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, albuminuria. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Fallo renal agudo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Erupción cutánea, prurito, urticaria. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Acné, alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica. Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Mialgia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Anorexia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Deshidratación, hiperglucemia, hipopotasemia, hipoproteinemia. Infecciones e infestaciones: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Candidosis vaginal. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Infección fúngica. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Infección del tracto urinario, diarrea asociada a Clostridium difficile. Trastornos vasculares: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Hipertensión postural. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Fiebre, astenia, dolor, sudoración. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Olor corporal, escalofríos. Trastornos del sistema inmune: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Shock anafiláctico, reacción de la enfermedad del suero. Trastornos hepatobiliares: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Alteración de la función hepática. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Bilirrubinemia. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Daño hepático, hepatitis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Vaginitis, leucorrea. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil. Trastornos psiquiátricos: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, incremento de la libido. Las siguientes reacciones adversas podrían aparecer ya que han sido observadas con otras cefalosporinas: colestasis y anemia aplásica. **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 sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. Con antibióticos cefalosporínicos se ha descrito que la sobredosis puede producir irritación cerebral que da lugar a convulsiones. En caso de sobredosis, deberá practicarse el lavado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Cefditoreno pivoxilo puede ser eliminado parcialmente a través de hemodilísis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de tercera generación; código ATC: J01DD16. **Mecanismo de acción.** Cefditoreno ejerce su acción antibacteriana mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). **Mecanismos de resistencia.** La resistencia bacteriana a cefditoreno puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos: - Hidrólisis por beta-lactamasas. Cefditoreno puede ser hidrolizado de forma eficaz por ciertas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y por betalactamasas cromosómicas (tipo AmpC) que pueden ser inducidas o establemente desreprimidas en ciertas especies bacterianas aerobias gram-

negativas. - Afinidad reducida a proteínas fijadoras de penicilina. - Impermeabilidad de la membrana exterior, que restringe el acceso de cefditoreno a las proteínas fijadoras de penicilina en organismos gramnegativos. - Bombas de expulsión del principio activo. Varios de estos mecanismos de resistencia pueden coexistir dentro de una misma célula bacteriana. Dependiendo del mecanismo(s) presente(s), la bacteria puede desarrollar resistencia cruzada a varios o a todos los beta-lactámicos y/o principios activos antibacterianos de otras familias. Microorganismos gramnegativos que contienen betalactamasas cromosómicas inducibles como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Providencia* spp., deben ser consideradas como resistentes a cefditoreno pivoxilo a pesar de su aparente sensibilidad *in vitro*. **Puntos de corte.** Los valores de CMI recomendados para cefditoreno, que permiten distinguir los microorganismos sensibles de los de sensibilidad intermedia, y los microorganismos de sensibilidad intermedia de los resistentes son: Sensible $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, Resistente $\geq 2\mu\text{g/ml}$ ($> 1\mu\text{g/ml}$ según criterios recientes). La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies geográficamente y a lo largo del tiempo, por lo que es deseable disponer de información local sobre la incidencia de resistencia, particularmente en el caso de infecciones graves. Si fuera necesario, se debería solicitar la opinión de expertos en aquellas situaciones en las que la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente en algunas infecciones sea cuestionable. Especies frecuentemente sensibles: Bacterias Aerobias grampositivas: *Streptococci* grupos C y G, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae** †, *Streptococcus pyogenes**. Bacterias Aerobias gramnegativas: *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**. Bacterias Anaerobias: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. Organismos con resistencia intrínseca: Bacterias Aerobias grampositivas: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)†. Bacterias Aerobias gramnegativas: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Bacterias Anaerobias: Grupo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*. Otras: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. †SARM han adquirido resistencia a cefalosporinas pero están incluidos aquí por conveniencia. *Se ha demostrado la eficacia clínica para los microorganismos sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas. †Algunas cepas con elevado nivel de resistencia a penicilina pueden mostrar una sensibilidad disminuida a cefditoreno. Las cepas resistentes a cefotaxima y ceftriaxona no deben ser consideradas sensibles. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Después de la administración oral, cefditoreno pivoxilo se absorbe en el tracto gastrointestinal y se hidroliza a cefditoreno por acción de esterasas. La biodisponibilidad absoluta de cefditoreno administrado por vía oral es aproximadamente del 15-20%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal incrementa la absorción de cefditoreno pivoxilo, con una Cmax y AUC aproximadamente de un 50% a un 70% mayor en comparación con los valores en ayunas. Una dosis de 200 mg administrada con alimentos da lugar a valores medios de Cmax de $2,6 \mu\text{g/ml}$ al cabo de aproximadamente 2,5 horas, mientras que dosis de 400 mg proporciona un valor medio de Cmax de $4,1 \mu\text{g/ml}$ en un tiempo aproximadamente igual. **Distribución.** Cefditoreno se une en un 88% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario no es significativamente diferente del calculado tras una administración única y es relativamente independiente de la dosis (40-65 litros). Tras la administración de una dosis única de 400 mg, la penetración en mucosa bronquial y en secreción bronquial fue respectivamente del 60% y del 20% de la concentración plasmática. Tras la misma dosis, la concentración de cefditoreno en ampollas alcanzó el 40% y 56% del AUC plasmática a las 8 y 12 horas respectivamente. **Biotransformación/eliminación.** Tras la administración de dosis múltiples, los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los obtenidos tras la administración de una dosis única, sin que se haya detectado acumulación. Cefditoreno se recupera hasta en un 18% de la dosis administrada sin metabolizar a través de orina. La semivida de eliminación de cefditoreno en plasma es de aproximadamente 1 a 1,5 horas. El aclaramiento total ajustado por biodisponibilidad es de 25-30 l/h y el aclaramiento renal de 80-90 ml/min aproximadamente. Estudios con cefditoreno marcado en voluntarios sanos sugieren que la fracción no absorbida se elimina en heces, donde aparece la mayor parte del cefditoreno administrado en forma de metabolitos inactivos. Cefditoreno pivoxilo no se detecta en extractos fecales ni en orina. La porción de pivalato se elimina por vía renal conjugado como pivaloilcarnitina. **Poblaciones especiales. Sexo.** La farmacocinética de cefditoreno pivoxilo no presenta diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres. **Pacientes de edad avanzada.** Los niveles plasmáticos de cefditoreno en los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzan unos valores de Cmax y AUC aproximadamente un 26% y un 33% mayor respectivamente que en adultos jóvenes. Sin embargo, no son necesarios ajustes de dosis excepto en casos de insuficiencia hepática y/o renal avanzada. **Insuficiencia renal.** Después de la administración de dosis múltiples de 400 mg de cefditoreno pivoxilo a pacientes con alteración renal de moderada a grave, la Cmax fue 2 veces y el AUC entre 2,5 y 3 veces la observada en voluntarios sanos (ver sección 4.2). No hay datos disponibles en pacientes sometidos a diálisis. **Insuficiencia hepática.** En insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis múltiple de 400 mg da lugar a un ligero incremento de los principales parámetros farmacocinéticos en comparación con individuos normales. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia grave (Child -Pugh C) (ver sección 4.2). **Relación farmacocinética/farmacodinamia.** Con la dosis de 200 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas superan las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI90) para *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y las cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina para al menos el 50% del intervalo de la dosis. La administración de 400 mg dos veces al día, proporcionaría además un tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria suficiente para superar la CMI90 de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos pre-clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de cefditoreno pivoxilo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo:** Caseinato de sodio, Croscarmelosa de sodio, Manitol E-421, Tripolifosfato de sodio, Estearato de magnesio. **Cubierta:** Opadry Y-1-7000 conteniendo: Hipromelosa, Dióxido de titanio E-171, Macrogol 400, Cera carnauba. **Tinta de impresión OPACODE S-1-20986** azul incluyendo: Goma de barniz, Laca azul brillante, Dióxido de titanio E-171, Propilenglicol. Solución concentrada de amoníaco. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters alveolar unidosis de Aluminio/PVC y lámina de PVC/aluminio/PA. Cada envase de MEIACT 200 mg contiene 16, 20 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de MEIACT 400 mg contiene 10 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** TEDEC-MEIJU FARMA, S.A. Carretera M-300, km 30,500. 28802 Alcalá de Henares - Madrid. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película: 65.943. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película: 65.975. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: Marzo 2004. Fecha de la última renovación: Abril 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2015. 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>. **11.- PRESENTACIÓN, C.N. Y PRECIO.** MEIACT 200 mg, 20 comprimidos recubiertos con película. C.N.: 833434. PVP IVA4: 40,01. MEIACT 400 mg, 10 comprimidos recubiertos con película. C.N.: 841247. PVP IVA4: 40,01. *Aportación al CNS: Normal.*

I+D+i **TEDEC meiji**
www.tedecmeiji.com