Nº 5 /2017

MEFormación

para la Gestión adecuada de la Terapia Antimicrobiana

Coordinadores:
Francisco Javier Candel González
Juan González del Castillo

Tratamiento antibiótico en el anciano

Javier Gómez Pavón

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMES

Título:

Más Formación para la gestión adecuada de la Terapia Antimicrobiana. Tratamiento antibiótico en el anciano

Copyright del texto:
Javier Gómez Pavón

Copyright de la edición:
Andaru Pharma, S. L.
c/ Ladera de los Almendros, 12
28032 Madrid
info@andarupharma.com
www.andarupharma.com

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.

Bibliografía (artículo)

1. Rockwood K, Song X, Macknight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, and Mitnitsk A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005; 173(5):489-495. **2.** Pogue JM, Kaye KS, Cohein DA, Marchaim D. Appropiate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. Clin Microbiol Infect 2015.21:302-312. **3.** González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E y Barberán J. Guía de consenso para el abordaje de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2014;49(6):279-291. **4.** Torres A, Quintano JA, Martínez M, Rodríguez C, Prieto J y Zalacaín R. Consenso. Tratamiento antimicrobiano del EPOC en el anciano, Rev Esp Quimioterap. 2006; 19 (2): 167-183. **5.** Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16. **6.** González Guerrero JL y Pigrau Serrallach C. Guía de buena práctica clínica en Geriatría: Infecciones Urinarias. Actualización 2010. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2010. **7.** Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. Urol Clin North Am. 2015;42(4):561-8.

Tratamiento antibiótico en el anciano

Javier Gómez Pavón

Profesor y médico jefe del Servicio de Geriatría

Hospital Universitario de la Cruz Roja. Madrid.

Introducción

Los ancianos presentan una mayor vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas, con diferente espectro de microorganismos, nivel de gravedad y de resultados adversos, con mayor morbimortalidad, prescripción inadecuada, y consumo de recursos hospitalarios y comunitarios.

Dicha vulnerabilidad es debida a:

- La inmunosenescencia, la alta polifarmacia con mayor número de enfermedades crónicas predisponentes (diabetes, EPOC, ICC, ...), la malnutrición, el uso de instrumentación y dispositivos, y de contactos hospitalarios y residencias.
- Frecuente semiología infecciosa atípica, con signos y síntomas menos evidentes que causan retraso diagnóstico y terapéutico agravando el pronóstico de los más frágiles, con dificultad en obtención e interpretación de exploraciones complementarias (falta de muestras adecuadas, radiología dificultosa, ...)

En la era de las resistencias antibióticas, la valoración de la fragilidad junto a la gravedad clínica y los factores de riesgo de microorganismos resistentes, son los ejes del uso adecuado de antibióticos en el anciano.

1. Valoración Geriátrica Integral y Tipología de paciente anciano

Los ancianos constituyen un grupo muy heterogéneo. La Valoración Geriátrica Integral adaptada al medio (urgencias,

atención primaria, residencias, ...) es una herramienta básica en la elección del antibiótico empírico, la estratificación del riesgo, la toma de decisiones y diseño del plan de cuidados.

La fragilidad como un "continuum del grado de vulnerabilidad de sufrir un resultado adverso ante un factor precipitante agudo", categoriza al anciano en (figura1):

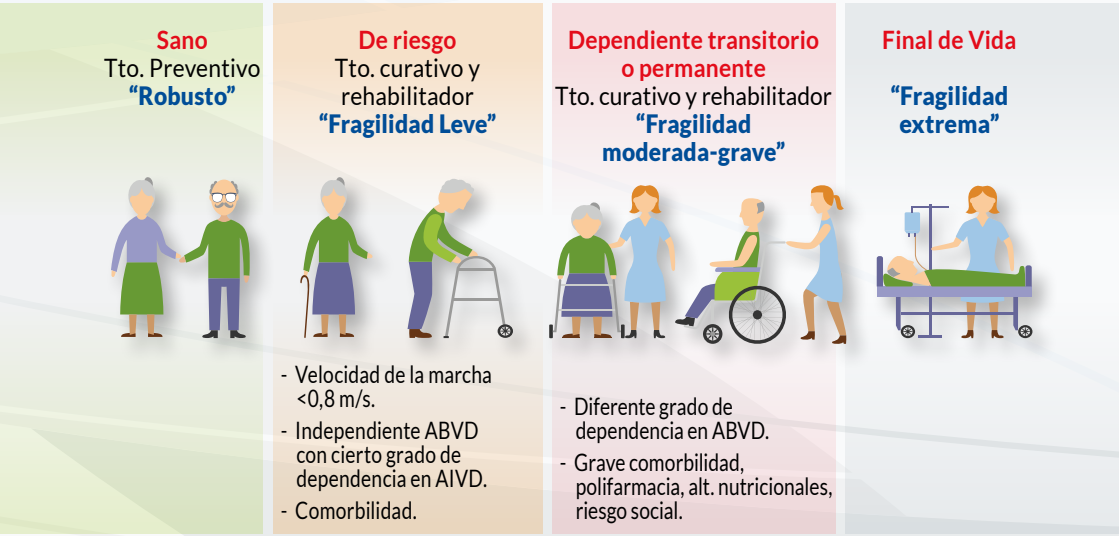
1. **Persona mayor sana, "robusta":** Pronóstico y manejo superponible al adulto.
2. **Anciano de riesgo, "fragilidad leve", sin deterioro funcional, la infección puede ocasionar deterioro:** Intervención específica de cara a mantener función y calidad de vida.
3. **Paciente geriátrico, "fragilidad moderada-grave", dependencia establecida:** El grado de dependencia condiciona etiología, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos.
4. **Paciente geriátrico en situación de final de vida, "fragilidad extrema":** Toma de decisiones y ubicación según necesidades geriátricas paliativas.

2. Consideraciones clínicas y epidemiológicas

Las presentaciones atípicas son más típicas a mayor fragilidad:

- En ancianos frágiles sospechar infección, ante cualquier cambio brusco de constantes vitales y/o cambio reciente no explicable en el estado funcional y/o mental, con o sin fiebre u otros

Figura 1. **Tipología de personas mayores: A mayor fragilidad mayor riesgo de efecto adverso**



ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria. AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria[2]

signos típicos. Un síndrome inflamatorio en la analítica (PCR elevada) y la rápida realización de pruebas complementarias sencillas (procalcitonina, antígenos en orina, radiografía, sedimento y gram de orina), orientadas según exploración clínica, confirman la hipótesis infecciosa.

A mayor fragilidad mayor riesgo de gram negativos (enterobacterias) y gérmenes multiresistentes (tabla 1):

- El rápido crecimiento de resistencias bacterianas del *E. Coli* y otros patógenos comunes a las quinolonas (ampliamente utilizadas), la mayor incidencia de SAMR (algunos también resistentes a vancomicina), y la progresiva pérdida de sensibilidad del Neumococo y de *M. Pneumoniae* (responsables de NAC), favorecen una especial relación entre resistencias bacterianas y el uso de antimicrobianos en ancianos.

3. Recomendaciones en la elección del tratamiento antibiótico empírico

1ª Recomendación:

La elección del antibiótico empírico debe realizarse en función de:

- Situación clínica de gravedad, resistencias locales, factores de riesgo de microorganismos no habituales; y
- Presencia o no de fragilidad y grado de la misma.

2ª Recomendación:

Elegir un antibiótico con el espectro antibacteriano de la flora esperable,

Tabla 1. **Factores de riesgo asociados a gérmenes multiresistentes en el anciano**[2]

	BLEE	SAMR	EPC	ERV	Pseudomona Aeruginosa
Tratamiento frecuente antibiótico	●	●	●	●	●
Procedencia de Residencia	●	●	●		
Alta dependencia en ABVD	●		●		
Compleja comorbilidad			●	●	
Hospitalización previa reciente	●	●	●		
Sondaje urinario	●		●		
Reciente cirugía o técnica invasiva	●		●	●	
Inmunosupresión				●	●
Estancia en UCI		●	●	●	●

***BLEE:** Enterobacterias Betalactamasas de espectro extendido. **SAMR:** Staphylococcus Aureus Meticilin Resistente. **EPC:** Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas. **ERV:** Enterococos Resistentes a la Vancomicina.*

bactericida, con posología cómoda y sencilla (preferible 1 o 2 tomas al día), con los menores efectos adversos e interacciones con la comorbilidad, a ser posible administrable por vía oral en dosis correctas ajustadas a función renal según ecuación de Cockcroft-Gault, durante el mínimo tiempo necesario para la curación bacteriana y paso oral lo antes posible.

3ª Recomendación:
Considerar las resistencias bacterianas y de impacto ecológico.

Las medidas de soporte y de atención a la comorbilidad son tan importantes o más que el antibiótico.

4ª Recomendación:
Evaluar coste/efectividad del tratamiento con costes directos e indirectos.

Mitos en las principales infecciones del anciano:

- "La expectoración es purulenta. Mi paciente tiene una infección bacteriana": Es válido en la neumonía, bronquiectasias y exacerbaciones agudas del EPOC.
- "La orina presenta nitratos positivos y/o piuria. Mi paciente tiene una ITU": Solo si hay sintomatología acompañante.
- "La orina presenta bacterias. Mi paciente tiene una ITU": La ITU es un diagnóstico clínico, nunca de laboratorio. No deben de tratarse las bacteriurias asintomáticas.
- "La presencia de bacterias en sondados son ITU": Todos los pacientes sondados tienen bacterias a las 2 semanas. Solo hay que tratar si hay síntomas. La disuria no es valorable.
- Ojo con el uso de antibióticos profilácticos que ocasionan mayor selección de resistencias.
- Los pacientes con bacteriuria asintomática progresarán hacia ITU y deben tratarse:
  - Solo válido para embarazadas y procedimientos urológicos que ocasionen sangrado.
  - Protección de la bacteriuria de futuras colonizaciones más patógenas.

5ª Recomendación:
Tratamiento individualizado ya que el anciano frágil ha sido excluido sistemáticamente de los diferentes estudios, y la mayoría de las guías clínicas de enfermedades infecciosas no tienen en cuenta la fragilidad.

En situaciones avanzadas de fragilidad y final de vida, es necesario realizar una adecuada toma de decisiones de acorde al proceso infeccioso, la cobertura de necesidades, y la opinión y los valores del paciente y familia. Las principales decisiones a tomar son: traslado o no al hospital, mantener o no en residencia con posibilidad de tratamiento intravenoso, vía disponible (oral, subcutánea), y tratar o no tratar (en final de vida no hay claras evidencias de beneficios y es un factor más de disconfort y resistencia antibiótica).

La tabla 2 muestra las principales recomendaciones tomadas de consensos específicos del anciano de diferentes sociedades científicas.

Tabla 2. **Recomendaciones del tratamiento antibiótico empírico de los principales procesos infecciosos en el anciano**[3, 4, 5, 6, 7]

Tratamiento empírico de la Neumonía adquirida en la comunidad [3]	
Escenario	**Tratamiento**
Paciente sin fragilidad:	
• Tratamiento ambulatorio	Amoxicilina/clavulánico o cefditoreno + azitromicina o levofloxacino o moxifloxacino.
• Tratamiento en ingresado	Amoxicilina/clavulánico o ceftriaxona + azitromicina o levofloxacino o moxifloxacino.
Paciente con fragilidad:	
• Fragilidad leve	Amoxicilina/clavulánico o ceftriaxona + azitromicina o levofloxacino o moxifloxacino.
• Fragilidad moderada-grave[a]	Amoxicilina/clavulánico o ertapenem[a].
Patógenos no habituales:	
• Enterobacterias/anaerobiosa[a]	Amoxicilina/clavulánico o ertapenem.
• SAMR	Linezolid.
• *Pseudomona Aeruginosa*	Piperacilina/tazobactam o meropenem o cefepime + levofloxacino o ciprofloxacino o amikacina o tobramicina.
Tratamiento reagudización del EPOC [4, 5]	
EPOC leve [b] (Tratamiento oral[b])	Amoxicilina/clavulánico o azitromicina.
EPOC leve con comorbilidad [b] (Tratamiento oral)	Amoxicilina/clavulánico o cefditoreno o levofloxacino o moxifloxacino.
EPOC moderado-grave sin factores de riesgo de *P Aeruginosa* [b] (Tratamiento intravenoso)	Amoxicilina/clavulánico o cefalosporinas de 3ª generación o levofloxacino o moxifloxacino.
EPOC moderado-grave con factores de riesgo de *P Aeruginosa* [b] (Tratamiento intravenoso)	Piperacilina/tazobactam o meropenem o cefepime + levofloxacino o ciprofloxacino o amikacina o tobramicina.
Tratamiento infecciones urinarias [6, 7]	
Cistitis [c]	**Primera línea** [c]: fosfomicina-trometamol o cotrimoxazol. **Segunda línea** [c]: betalactámicos (amoxicilina/ácido clavulánico o cefixima o cefuroxima).
Pielonefritis [c]	**Primera línea**: Amoxicilina/clavulánico o cefalosporina de 3ª Generación. **Alternativa**: fosfomicina-trometamol.
Pielonefritis con sepsis y/o sospecha de:	
• BLEE	Ertapenem.
• *P Aeruginosa*	Piperacilina/tazobactam o meropenem o cefepime (no si se sospecha también BLEE) o ceftolozano/tazobactam.
• Enterococo	Ampicilina+cefepime o amikacina 15-20 mg/kg/día. Alérgicos a betalact.: vancomicina + aztreonam.

[a]: Valorar resistencias locales a amoxicilina/clavulánico y gravedad del paciente. [b]: Tratamiento antibiótico solo si esputo purulento. [c]: Tratamiento antibiótico según resistencias locales.

Meiact®

CEFDITORENO

Actúa.

I+D+i TEDEC meiji

www.tedecmeiji.com

1: Ficha Técnica Meiact. https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/65943/FichaTecnica_65943.html

Meiact®

CEFDITORENO

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, foliculitis, 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 caseina, 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 cefditoren 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 Cmax y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un periodo 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 Cmax 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 Cmax, 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 (≥1/1.000, <1/100): Leucopenia, aumento de ALT. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Prolongación del tiempo de coagulación, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, albuminuria, disminución del tiempo de tromboplastina, 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 cardiaco: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Fibrilación auricular, fallo cardiaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular. Transtornos en sangre y sistema linfático: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Trombocitosis, leucopenia. Reacciones adversas raras (≥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 (≥1/100, <1/10): Cefalea. Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, trastornos del sueño. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Amnesia, descordinación, hipertonía, meningitis, temblor. Trastornos oculares: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Ambliopia, transtorno ocular, dolor ocular, blefaritis. Trastornos del oído y del laberinto: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Tinnitus. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Faringitis, rinitis, sinusitis. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Asma. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Neumonia eosinofílica, neumonía intersticial. Trastornos gastrointestinales: Reacciones adversas muy frecuentes (≥1/10): Diarrea. Reacciones adversas frecuentes (≥1/100, <1/10): Náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disguesia. Reacciones adversas raras (≥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 (≥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 (≥1/1.000, <1/100): Erupción cutánea, prurito, urticaria. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Sindrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica. Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Mialgia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Anorexia. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Deshidratación, hiperglucemia, hipopotasemia, hipoproteinemia. Infecciones e infestaciones: Reacciones adversas frecuentes (≥1/100, <1/10): Candidosis vaginal. Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Infección fúngica. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Infección del tracto urinario, diarrea asociada a Clostridium difficile. Trastornos vasculares: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Hipertensión postural. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Fiebre, astenia, dolor, sudoración. Reacciones adversas raras (≥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 (≥1/1.000, <1/100): Alteración de la función hepática. Reacciones adversas raras (≥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 (≥1/1.000, <1/100): Vaginitis, leucorrea. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil. Trastornos psiquiátricos: Reacciones adversas raras (≥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 hemodiálisis. **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 contengan betalactamasas cromosómicas inducibles como Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., y Providentia 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 ≤0,5 µg/ml, Resistente ≥ 2µg/ml (o > 1µg/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 perfringes, Peptostreptococcus spp. Organismos con resistencia intrínseca: Bacterias Aerobias grampositivas: Enterococcus spp., Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM)#. Bacterias Aerobias gramnegativas: Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa. Bacterias Anaerobias: Grupo Bacteroides fragilis , Clostridium difficile. Otras: Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp. #SARM han adquirido resistencia a cefalosporinas pero están incluídos 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 µg/ml al cabo de aproximadamente 2,5 horas, mientras que dosis de 400 mg proporciona un valor medio de Cmax de 4,1 µg/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 cefditoren 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 carcinógenico 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 amoniaco. **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.** Blister 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-MEIJI 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. *Aportacion al CNS: Normal.*

I+D+i TEDEC meiji

www.tedecmeiji.com

eFormación/2017/anciano