



#### COMPOSICIÓN:

##### Cefamen® 200 mg comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene:  
200 mg de Cefditoren  
(Ecuivalente a 245.1 mg de Cefditoren Pivoxil)  
Excipientes, c.s.

##### Cefamen® 400 mg comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene:  
400 mg Cefditoren  
(Ecuivalente a 490.2 mg de Cefditoren Pivoxil)  
Excipiente con efecto conoico: 26.2 mg de sodio por comprimido y otros excipientes, c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de tercera generación.  
Código ATC: J01DD16

#### INDICACIONES

Cefamen® está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles:

- 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.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

Cefditoren ejerce su acción antibacteriana mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).

##### Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a cefditoren puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis por beta-lactamasas. Cefditoren puede ser hidrolizado de forma eficaz por ciertas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y por beta-lactamasas cromosómicas (tipo AmpC) que pueden ser inducidas o establemente desreprimidas en ciertas especies bacterianas aerobias gramnegativas.
- Afinidad reducida a proteínas fijadoras de penicilina.
- Impermeabilidad de la membrana exterior, que restringe el acceso de cefditoren 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 beta-lactamasas cromosómicas inducibles como *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, y *Providentia spp.*, deben ser consideradas como resistentes a cefditoren pivoxil a pesar de su aparente sensibilidad in vitro.

##### Puntos de corte

Los valores de CMI recomendados para cefditoren, 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  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  (o  $> 1 \mu\text{g/ml}$  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
<b>Bacterias Aerobias grampositivas:</b> <i>Streptococci</i> grupos C y G, <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina*, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> *, <i>Streptococcus pyogenes</i> *,
<b>Bacterias Aerobias gramnegativas:</b> <i>Haemophilus influenzae</i> *, <i>Moraxella catarrhalis</i> *,
<b>Bacterias Anaerobias:</b> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Organismos con resistencia intrínseca
<b>Bacterias Aerobias grampositivas:</b> <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (SARM)*.
<b>Bacterias Aerobias gramnegativas:</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>Bacterias Anaerobias:</b> Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium difficile</i> .
<b>Otras:</b> <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Legionella spp.</i>

\* 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 cefditoren. Las cepas resistentes a cefotaxima y ceftriaxona no deben ser consideradas sensibles.

#### FARMACOCINÉTICA

##### Absorción

Después de la administración oral, cefditoren pivoxil se absorbe en el tracto gastrointestinal y se hidroliza a cefditoren por

acción de esterasas. La biodisponibilidad absoluta de cefditoren administrado por vía oral es aproximadamente del 15-20%.

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal incrementa la absorción de cefditoren pivoxil, con una C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> de 4.1  $\mu\text{g/ml}$  en un tiempo aproximadamente igual.

##### Distribución

Cefditoren 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 cefditoren 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.

Cefditoren se recupera hasta en un 18% de la dosis administrada sin metabolizar a través de orina.

La semivida de eliminación de cefditoren 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 cefditoren 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.

Cefditoren pivoxil no se detecta en extractos fecales ni en orina. La porción de pivalato se elimina por vía renal conjugado como pivaloilcarnitina.

##### Relación farmacocinética/farmacodinamia

Con la dosis de 200 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas superan las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI<sub>50</sub>) 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 CMI<sub>50</sub> de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

##### Poblaciones especiales:

###### Sexo

La farmacocinética de cefditoren pivoxil no presenta diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres.

##### Pacientes de edad avanzada

Los niveles plasmáticos de cefditoren en los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzan unos valores de C<sub>max</sub> 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 cefditoren pivoxil a pacientes con alteración renal de moderada a grave, la C<sub>max</sub> fue 2 veces y el AUC entre 2.5 y 3 veces la observada en voluntarios sanos. 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).

#### POSOLÓGIA Y 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 cefditoren cada 12 horas durante 10 días.
  - Sinusitis maxilar aguda: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 10 días.
  - Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 5 días.
  - Neumonía adquirida en la comunidad:
    - En casos leves: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 14 días.
    - En casos moderados: 400 mg de cefditoren 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 cefditoren cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), se recomienda una dosis única de 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis.

- 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.

- Población pediátrica**

Cefamen® 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.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, otra cefalosporina o alguno de los excipientes.
- 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, cefditoren pivoxil está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Antes de instaurar la terapia con cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico.

Cefditoren 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 cefditoren. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve periodo de tiempo tras el tratamiento.

Cefditoren debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sangüinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado.

Cefditoren 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 cefditoren se incrementa. Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando cefditoren se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones.

Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglucósidos 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 cefditoren 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 pivoxil no tenía efectos clínicos.

Cefamen® 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1.14 mmole (aprox. 26.2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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

La influencia de Cefamen® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoren pivoxil puede causar mareos y somnolencia

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

- Antiácidos**

La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y cefditoren pivoxil junto con comida produjo una disminución de la C<sub>max</sub> y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un periodo de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoren pivoxil.
- Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>**

La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y cefditoren pivoxil oral produjo una disminución de la C<sub>max</sub> y el AUC de cefditoren en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de cefditoren pivoxil con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.
- Probenecid**

La administración simultánea de cefditoren pivoxil con probenecid reduce la excreción renal de cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la C<sub>max</sub>, del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación.
- Anticonceptivos orales**

La administración de cefditoren pivoxil no alteró las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoren pivoxil 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 oxidada o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/ plasma en pacientes que recibían cefditoren pivoxil.

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. No existen datos suficientes sobre la utilización de cefditoren en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de cefditoren en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de Cefamen® durante la lactancia.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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 cefditoren pivoxil.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos aproximadamente 6.000 pacientes recibieron cefditoren 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.

Sistema orgánico	Reacciones adversas muy frecuentes (=01/10)	Reacciones adversas frecuentes (=1/100, <1/10)	Reacciones adversas poco frecuentes (=1/1,000, <1/100)	Reacciones adversas raras (=1/10,000, <1/1,000)	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias			Leucopenia, aumento de ALT	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.	Disminución de carnitina en el suero
Trastornos cardíacos				Fibrilación auricular, fallo cardíaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitosis, leucopenia	Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía	Agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Nerviosismo, mareos, insomnio, sominolencia, trastornos del sueño	Amnesia, descoordinación, hipertonía, meningitis, temblor	
Trastornos oculares				Ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis	
Trastornos del oído y del laberinto				Tinnitus	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Faringitis, rinitis, sinusitis	Asma	Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disgeusia	Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua	
Trastornos renales y urinarios				Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, albuminuria	Fallo renal agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, prurito, urticaria	Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia	Deshidratación, hiperglucemia, hipopotasemia, hipoproteíнемia	
Infecciones e infestaciones		Candidosis vaginal	Infección fúngica	Infección del tracto urinario, diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>	
Trastornos vasculares				Hipotensión postural	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre, astenia, dolor, sudoración	Olor corporal, escalofríos	
Trastornos del sistema inmunonológico					Shock anafiláctico, reacción de la enfermedad del suero
Trastornos hepatobiliares			Alteración de la función hepática	Bilirrubinemia	Daño hepático Hepatitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Vaginitis, leucorrea	Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil	
Trastornos psiquiátricos				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.

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.

Cefditoren pivoxil puede ser eliminado parcialmente a través de hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura inferior a 30 °C.  
Conservar en el embalaje original.  
Mantener fuera del alcance de los niños.

MANEJO Y ELIMINACIÓN

Ninguna especial.

PRESENTACIONES

Blister alveolar unidades de Aluminio/PVC y lámina de PVC/ aluminio/PA.

Cada envase de Cefamen® 200 mg contiene 20 o 200 comprimidos recubiertos, en blíster de 10 comprimidos.

Cada envase de Cefamen® 400 mg contiene 10 ó 100 comprimidos recubiertos, en blíster de 5 comprimidos.

Fecha de última revisión: Septiembre 2015.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO Estricto CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

Venta bajo receta médica

Fabricado por: Meiji Pharma Spain, S.A. - España  
Para: Latin Farma, S.A. - Guatemala