



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9519

BUENOS AIRES, 24 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005397-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CEFEPIME NORTHIA / CEFEPIME, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, CEFEPIME (CLORHIDRATO) 1 g - 2 g; aprobada por Certificado N° 49.526.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP
Handwritten signature and initials



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 9519

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CEFEPIME NORTHIA / CEFEPIME, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, CEFEPIME (CLORHIDRATO) 1 g - 2 g, aprobada por Certificado N° 49.526 y Disposición N° 1176/01 propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 97 a 156, para los prospectos y de fojas 157 a 177, para la información para el paciente.

VP
A
1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9519

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1176/01 los prospectos autorizados por las fojas 97 a 116 y la información para el paciente autorizada por las fojas 157 a 163, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.526 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005397-16-8

DISPOSICIÓN N° 9519

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**9519**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.526 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CEFEPIME NORTHIA / CEFEPIME, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, CEFEPIME (CLORHIDRATO) 1 g - 2 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1176/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011111-99-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2646/11. (prospectos)	Prospectos de fs. 97 a 156, corresponde desglosar de fs. 97 a 116. Información para el paciente de fs. 157 a 177, corresponde desglosar de fs. 157 a 163.-

4P



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.526 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **27 AGO 2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-005397-16-8

DISPOSICIÓN N° **9 5 1 9**

Jfs

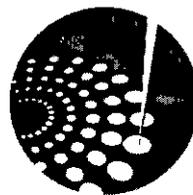
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

9 5 1 9

24 AGO. 2016



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Proyecto de Prospecto
Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

“CEFEPIME NORTHIA”
CEFEPIME
(Código ATC: J01 DA)
Polvo para Inyectable

Fórmulas:

<u>Cada frasco ampolla contiene:</u>	1 g	2 g
Cefepime (Clohidrato)	1,000 g	2,000 g
L-Arginina	0,725 g	1,450 g

Acción Terapéutica:

Cefepime es un agente antibacteriano perteneciente a la clase de las cefalosporinas con actividad antibacteriana in vitro frente a bacterias facultativas grampositivas y gramnegativas.

Indicaciones:

CEFEPIME está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados:

Neumonía (moderada a grave) causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluidos casos asociados a bacteriemia concomitante, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

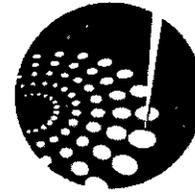
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril. Cefepime como monoterapia está indicado para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con riesgo alto de padecer infección grave (incluidos quienes tienen antecedentes de trasplante de médula ósea reciente, hipotensión en la consulta inicial, neoplasia hematológica subyacente o neutropenia grave o prolongada), la terapia antimicrobiana podría resultar inadecuada. Existen datos insuficientes para respaldar la eficacia de la monoterapia con cefepime en tales pacientes.

Infecciones del tracto urinario (incluida pielonefritis) no complicadas y complicadas causadas por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* cuando la infección es grave, o provocadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis* cuando la infección es leve a moderada, incluidos casos asociados a bacteriemia concomitante con estos microorganismos.

Infecciones de la piel y de la estructura dérmica no complicadas provocadas por *Staphylococcus aureus* (únicamente cepas sensibles a la metilicina) o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones intrabdominales complicadas (usado en combinación con metronidazol) causadas por *Escherichia coli*, estreptococos del grupo viridans, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *Bacteroides fragilis*.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.988



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

A fin de reducir la proliferación de bacterias farmacorresistentes y mantener la efectividad de CEFEPIME y otros agentes antibacterianos, CEFEPIME debe emplearse únicamente para tratar o prevenir infecciones sensibles con una causa bacteriana comprobada o altamente probable. Cuando la información de cultivo y sensibilidad está disponible, debe considerarse al momento de elegir o modificar la terapia antibacteriana. Ante la ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los perfiles de sensibilidad pueden contribuir a la elección empírica de la terapia.

Acción Farmacológica:

Cefepime es un agente antibacteriano perteneciente a la clase de las cefalosporinas con actividad antibacteriana in vitro frente a bacterias facultativas grampositivas y gramnegativas.

Farmacocinética

La Tabla 1 resume las concentraciones plasmáticas medias de cefepime observadas en voluntarios adultos sanos masculinos (n=9) en distintos momentos tras la administración durante 30 minutos de una única infusión (IV) de cefepime de 500 mg, 1 g y 2 g. La eliminación de cefepime tiene lugar principalmente por excreción renal, con una semivida promedio (\pm DE) de 2 (\pm 0,3) horas y una eliminación corporal total de 120 (\pm 8) mL/min en voluntarios sanos. La farmacocinética de cefepime es lineal en el rango de 250 mg a 2 g. No hay evidencia de acumulación en voluntarios adultos sanos masculinos (n=7) que recibieron dosis clínicamente relevantes durante un período de 9 días.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas medias de cefepime y sus parámetros farmacocinéticos derivados tras la administración intravenosa (IV) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Concentraciones plasmáticas medias de cefepime (mcg/mL) y parámetros farmacocinéticos derivados (\pm DE), administración intravenosa.

TABLA I

Parámetro	CEFEPIME		
	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
0,5 h	38,2	78,7	163,1
1 h	21,6	44,5	85,8
2 h	11,6	24,3	44,8
4 h	5	10,5	19,2
8 h	1,4	2,4	3,9
12 h	0,2	0,6	1,1
C _{máx} , mcg/mL	39,1 (3,5)	81,7 (5,1)	163,9 (25,3)
ABC, h•mcg/mL	70,8 (6,7)	148,5 (15,1)	284,8 (30,6)
Cantidad de sujetos (masculinos)	9	9	9

Después de la administración intramuscular (IM), cefepime es absorbido por completo. La Tabla 2 resume las concentraciones plasmáticas medias de cefepime en varios momentos tras una única inyección intramuscular. La farmacocinética de cefepime es lineal en el rango de 500 mg a 2 g por vía intramuscular y no varía en relación a la duración del tratamiento.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Tabla 2: Concentraciones plasmáticas medias de cefepime (mcg/mL) y parámetros farmacocinéticos derivados (\pm DE), administración intramuscular

TABLA II

Parámetro	CEFEPIME		
	500 mg IM	1 g IM	2 g IM
0,5 h	8,2	14,8	36,1
1 h	12,5	25,9	49,9
2 h	12	26,3	51,3
4 h	6,9	16	31,5
8 h	1,9	4,5	8,7
12 h	0,7	1,4	2,3
C _{máx} , mcg/mL	13,9 (3,4)	29,6 (4,4)	57,5 (9,5)
T _{máx} , h	1,4 (0,9)	1,6 (0,4)	1,5 (0,4)
ABC, h•mcg/mL	60 (8)	137 (11)	262 (23)
Cantidad de sujetos (masculinos)	6	6	12

Distribución

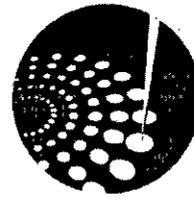
El volumen de distribución medio en estado de equilibrio de cefepime es de 18 (\pm 2) L. La unión a proteínas séricas de cefepime ronda un 20% y es independiente de su concentración en suero. Cefepime es excretado en la leche materna. Un lactante que consume aproximadamente 1000 mL diarios de leche materna recibiría aproximadamente 0,5 mg de cefepime por día.

La Tabla 3 presenta las concentraciones de cefepime alcanzadas en tejidos y líquidos corporales específicos.

Tabla 3: Concentraciones media de cefepime en tejidos (mcg/g) y líquidos corporales (mcg/mL) específicos

Tejido o líquido	Concentración media Dosis/Vía	Nº de pacientes	Tiempo promedio de la muestra posdosis (h)	
Líquido de ampollas	2 g IV	6	1,5	81,4 mcg/mL
Mucosa bronquial	2 g IV	20	4,8	24,1 mcg/g
Espuito	2 g IV	5	4	7,4 mcg/mL
Orina	500 mg IV	8	0 a 4	292 mcg/mL
	1 g IV	12	0 a 4	926 mcg/mL
	2 g IV	12	0 a 4	3120 mcg/mL
Bilis	2 g IV	26	9,4	17,8 mcg/mL
Líquido peritoneal	2 g IV	19	4,4	18,3 mcg/mL
Anexo	2 g IV	31	5,7	5,2 mcg/g
Vesícula biliar	2 g IV	38	8,9	11,9 mcg/g
Próstata	2 g IV	5	1	31,5 mcg/g

Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Los datos sugieren que cefepime atraviesa la barrera hematoencefálica inflamada. Actualmente, la importancia clínica de estos datos es incierta.

Metabolismo y excreción

Cefepime se metaboliza a N-metilpirrolidina (NMP), que se convierte rápidamente en N-óxido (NMP-N-óxido). La recuperación urinaria de cefepime inalterado representa alrededor de 85% de la dosis administrada. Menos de 1% de la dosis administrada se recupera de la orina como NMP, 6,8% como NMP-N-óxido y 2,5% como un epímero de cefepime. Debido a que la excreción renal es una importante vía de eliminación, es necesario realizar un ajuste de la dosis en quienes padecen disfunción renal y quienes se someten a hemodiálisis.

Poblaciones específicas

Deterioro de la función renal: La farmacocinética de cefepime fue investigada en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (n=30). La semivida promedio en pacientes que requieren hemodiálisis fue de 13,5 ($\pm 2,7$) horas, mientras que en pacientes que necesitan diálisis peritoneal continua fue de 19 (± 2) horas. La eliminación corporal total de cefepime disminuyó proporcionalmente con la depuración de creatinina en pacientes con función renal alterada; esto sirve como base para las recomendaciones de ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

Deterioro de la función hepática: La farmacocinética de cefepime no se vio alterada en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis única de 1 g (n=11).

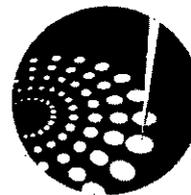
Pacientes geriátricos: La farmacocinética de cefepime ha sido investigada en ancianos (65 años o más) varones (n=12) y mujeres (n=12), cuya depuración de creatinina promedio (DE) fue de 74 (± 15) mL/min. La eliminación corporal total de cefepime pareció estar disminuida en función de la depuración de creatinina. Por tanto, la administración de las dosis de cefepime en ancianos debe ajustarse según resulte necesario si la depuración de creatinina es de 60 mL/min o menos.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de cefepime ha sido evaluada en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 meses y los 11 años luego de la administración de dosis únicas y múltiples en esquemas posológicos cada 8 horas (n=29) y cada 12 horas (n=13). Después de una única dosis IV, la eliminación corporal total y el volumen de distribución en estado de equilibrio arrojaron promedios de 3,3 (± 1) mL/min/kg y de 0,3 ($\pm 0,1$) L/kg, respectivamente. La recuperación urinaria de cefepime inalterado fue de 60,4 ($\pm 30,4$)% de la dosis administrada, mientras que la depuración renal promedio fue de 2,0 ($\pm 1,1$) mL/min/kg. La edad o el sexo de los pacientes (25 varones y 17 mujeres) no tuvieron efectos significativos en la eliminación corporal total o el volumen de distribución, corregidos en función del peso corporal. No se observó una acumulación de cefepime después de la administración de 50 mg/kg cada 12 horas (n=13); por su parte, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $t_{1/2}$ se vieron incrementados alrededor de un 15% en el estado de equilibrio tras la administración de 50 mg/kg cada 8 horas. La exposición a cefepime en un paciente pediátrico después de la administración intravenosa de 50 mg/kg es similar a la de un adulto tratado con una dosis intravenosa de 2 g. La biodisponibilidad absoluta de cefepime después de una dosis intramuscular de 50 mg/kg fue de 82,3 (± 15)% en 8 pacientes.

Espectro Antimicrobiano:



Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Cefepime es un agente bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Cefepime posee una actividad in vitro de amplio espectro frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas. Cefepime posee poca afinidad con las betalactamasas codificadas cromosómicamente. Cefepime es muy resistente a la hidrólisis de la mayoría de las betalactamasas y exhibe una rápida penetración en células bacterianas gramnegativas. Dentro de las células bacterianas, los blancos moleculares de cefepime son las proteínas ligadoras de penicilina (PBP).

Cefepime tiene actividad comprobada frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos tanto in vitro como en infecciones clínicas, de acuerdo a lo detallado en la sección INDICACIONES Y USO.

Microorganismos aerobios gramnegativos:

Enterobacter
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Microorganismos aerobios grampositivos:

Staphylococcus aureus (únicamente cepas sensibles a la meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (estreptococos del grupo A de Lancefield)
Estreptococos del grupo viridans

Se encuentran disponibles los siguientes datos in vitro, pero se desconoce su importancia clínica. Cefepime tiene actividad in vitro comprobada frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de cefepime en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estos microorganismos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aerobios grampositivos:

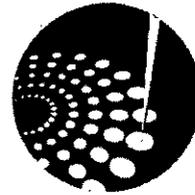
Staphylococcus epidermidis (únicamente cepas sensibles a la meticilina)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B de Lancefield)

NOTA: La mayoría de los enterococos (p. ej., Enterococcus faecalis) y los estafilococos meticilinoresistentes son resistentes a cefepime.

Microorganismos aerobios gramnegativos:

Acinetobacter calcoaceticus subesp. Iwoffii
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Enterobacter agglomerans
Haemophilus influenzae (incluidas cepas productoras de betalactamasas)


Rafael Alvarez Giménez 5
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.898



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Hafnia alvei
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis (incluidas cepas productoras de betalactamasas)
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia marcescens

NOTA: Cefepime es inactivo contra muchas cepas de Stenotrophomonas (anteriormente, "Xanthomonas maltophilia" y "Pseudomonas maltophilia").

Microorganismos anaerobios:

NOTA: Cefepime es inactivo contra la mayoría de las cepas de Clostridium difficile.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

Técnicas de dilución

Los métodos cuantitativos se emplean para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antimicrobianas. Dichas CIM brindan estimaciones de la sensibilidad bacteriana a los compuestos antimicrobianos. Las CIM deben determinarse mediante un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución¹ (caldo o agar) o un equivalente con concentraciones estandarizadas de inóculo y de cefepime en polvo. Los valores de CIM deben interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Tabla 4

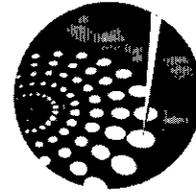
Microorganismo	CIM (mcg/mL)		
	Sensible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
Otros microorganismos aparte de <i>Haemophilus</i> spp.* y <i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤8	16	≥32
	≤2	—*	—*
	≤0,5	1	≥2

* NOTA: La sensibilidad de las cepas de estas especies debe probarse con métodos de ensayo de dilución especializados.¹ Asimismo, las cepas de *Haemophilus* spp. con CIM mayores de 2 mcg/mL deben considerarse dudosas, por lo que se aconseja estudiarlas en mayor detalle.

Un informe de "sensible" indica que probablemente el organismo patógeno sea inhibido con las concentraciones sanguíneas usualmente obtenibles del compuesto antimicrobiano. Un informe de "intermedio" indica que el resultado debe considerarse incierto y que la prueba debe repetirse si el microorganismo no resulta totalmente sensible a fármacos alternativos clínicamente viables. Esta categoría se relaciona con una posible aplicabilidad clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco se concentra fisiológicamente o en situaciones en las que pueden emplearse dosis altas. Asimismo,

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.833

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

esta categoría proporciona una zona amortiguadora para evitar que ciertos factores técnicos menores no controlados provoquen discrepancias importantes en la interpretación. Un informe de "resistente" indica que probablemente el organismo patógeno no sea inhibido con las concentraciones sanguíneas usualmente obtenibles del compuesto antimicrobiano; se recomienda elegir otra terapia.

Los procedimientos estandarizados de pruebas de sensibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio a fin de verificar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos que poseen propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual. En las pruebas frente a las cepas de control de calidad señaladas, el polvo estándar de cefepime deberá ofrecer los siguientes valores de CIM (Tabla 5):

Microorganismo	ATCC	CIM (mcg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	25922	(0,016 a 0,12)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	1 a 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	1 a 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	49247	0,5 a 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49619	0,06 a 0,25

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren una medición del diámetro de las zonas de inhibición también brindan estimaciones reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Un procedimiento estandarizado de este tipo² requiere el uso de concentraciones estándar de inóculos. Este procedimiento emplea discos de papel impregnados con 30 mcg de cefepime para comprobar la sensibilidad de los microorganismos a cefepime. La interpretación es la misma que la indicada anteriormente respecto de los resultados de las técnicas de dilución.

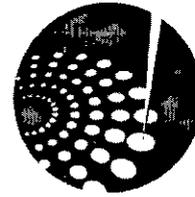
Los informes de laboratorio con los resultados de la prueba de sensibilidad estandarizada en disco simple con un disco impregnado con 30 mcg de cefepime deben interpretarse según los siguientes criterios:

Microorganismo	Diámetro de la zona (mm)		
	Sensible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
Otros microorganismos aparte de <i>Haemophilus</i> spp.* y <i>S. pneumoniae</i> *	≥18	15 a 17	≤14
<i>Haemophilus</i> spp.*	≥26	—*	—*

* NOTA: La sensibilidad de las cepas de estas especies debe probarse con métodos de ensayo de difusión especializados.² Las cepas de *Haemophilus* spp. con zonas menores a 26 mm deben considerarse dudosas, por lo que se aconseja estudiarlas en mayor detalle. Las cepas de *S.*

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Hornos
M.N. 15.888

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

pneumoniae deben probarse con un disco de oxacilina de 1 mcg; las cepas con zonas iguales o mayores a 20 mm pueden ser consideradas sensibles a cefepime.

Al igual que con las técnicas de dilución estandarizadas, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio a fin de verificar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos que poseen propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual. Para la técnica de difusión, el disco de cefepime de 30 mcg debe proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad para pruebas de laboratorio (Tabla 7):

Tabla 7

Microorganismo	ATCC	Rango de tamaño de la zona (mm)
<i>Escherichia coli</i>	25922	29 a 35
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	23 a 29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	24 a 30
<i>Haemophilus influenzae</i>	49247	25 a 31

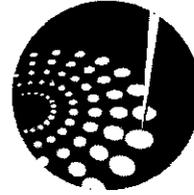
Posología y Modo de Administración:

La siguiente tabla presenta las dosis y vías de administración recomendadas en adultos y niños. CEFEPIME debe administrarse por vía intravenosa en un lapso aproximado de 30 minutos.

Tabla 12: Esquema de dosificación recomendado para CEFEPIME en pacientes con DCr mayor de 60 mL/min.

Sitio y tipo de infección	Duración	Dosis	Frecuencia (días)
Adultos			
Moderada a grave Neumonía debida a <i>S. pneumoniae</i> *, <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , o especies de <i>Enterobacter</i>	1 a 2 g IV	Cada 12 horas	10
	2 g IV	Cada 8 horas	7**
Leve a moderada Infecciones del tracto urinario no complicadas o complicadas (incluida pielonefritis), debidas a <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i> *	0,5 a 1 g IV/IM***	Cada 12 horas	7 a 10
Grave Infecciones del tracto urinario no complicadas o complicadas (incluida pielonefritis), debidas a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i> *	2 g IV	Cada 12 horas	10
Moderada a grave Infecciones de la piel y la	2 g IV	Cada 12 horas	10

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

estructura dérmica no complicadas debidas a *S. aureus* o *S. pyogenes*

Infecciones intrabdominales complicadas (usado en combinación con metronidazol) causadas por *E. coli*, estreptococos del grupo viridans, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *B. fragilis*.

2 g IV

Cada 12 horas

7 a 10

Pacientes pediátricos (2 meses hasta 16 años)

La dosis máxima en pacientes pediátricos no debe superar la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes pediátricos de hasta 40 kg de peso para infecciones del tracto urinario no complicadas o complicadas (incluida pielonefritis), infecciones de la piel y la estructura dérmica no complicadas y neumonía es de 50 mg/kg/dosis, administrada cada 12 horas (50 mg/kg/dosis cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril), para las duraciones que se indicaron anteriormente.

* Incluidos los casos asociados a bacteriemia concomitante.

** O bien hasta que desaparezca la neutropenia. En los pacientes cuya fiebre desaparece pero que permanecen neutropénicos durante más de 7 días, se recomienda evaluar frecuentemente la necesidad de continuar con la terapia antimicrobiana.

*** La vía intramuscular solo está indicada en los casos de ITU no complicadas o complicadas de gravedad leve a moderada debidas a *E. coli* cuando dicha vía se considera más apropiada para la administración del fármaco.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con depuración de creatinina igual o menor de 60 mL/min, la dosis de CEFEPIME debe ajustarse para compensar la disminución en la velocidad de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de CEFEPIME debe ser la misma que la usada en pacientes con función renal normal, excepto en quienes se someten a hemodiálisis. Las dosis de CEFEPIME recomendadas en pacientes con insuficiencia renal se presentan en la Tabla 13. Cuando solo se dispone de los valores de creatinina sérica, puede emplearse la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault)³ para calcular la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado de equilibrio de la función renal:

$$\text{Varones: Depuración de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 × valor anterior

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888

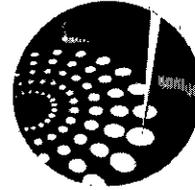

**Laboratorio
 Internacional
 Argentino SA**

Tabla 13: Esquema de dosificación recomendado para CEFEPIME en pacientes adultos (función renal normal, insuficiencia renal y hemodiálisis).

Tabla 13

Depuración de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado			
Más de 60				
Esquema de dosificación recomendado normal	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30 a 60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11 a 29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
DPAC	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1; en adelante, 500 mg cada 24 horas			1 g cada 24 horas

* En los días de hemodiálisis, cefepime debe administrarse después de este procedimiento. Siempre que sea posible, cefepime debe administrarse todos los días a la misma hora.

En los pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua, CEFEPIME puede administrarse a las dosis habituales recomendadas en un intervalo de dosificación cada 48 horas (ver Tabla 13).

En pacientes sometidos a hemodiálisis, alrededor de un 68% de la cantidad total de cefepime presente en el organismo al comienzo de la diálisis será eliminada en el transcurso de una diálisis de 3 horas de duración. La dosis de CEFEPIME para pacientes que reciben hemodiálisis es de 1 g en el día 1, seguida de 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones, excepto la neutropenia febril, cuya dosis es 1 g cada 24 horas.

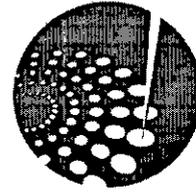
CEFEPIME debe administrarse todos los días a la misma hora y, en los días de hemodiálisis, después de la finalización de dicho procedimiento (ver Tabla 13).

No se dispone de datos sobre pacientes pediátricos con función renal deteriorada; sin embargo, dado que la farmacocinética de cefepime es similar en adultos y pacientes pediátricos (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA), en estos últimos se recomienda efectuar cambios en el esquema de dosificación proporcionales a los valores en adultos (ver Tablas 12 y 13).

Administración

Para administrar en infusión intravenosa, diluir en un vehículo parenteral adecuado antes de la administración. Reconstituir el frasco ampolla de 500 mg, 1 g o 2 g y agregar una cantidad adecuada de la solución resultante en un envase intravenoso junto con uno de los líquidos intravenosos

Rafael
Rafael Alvarez Giménez
 Co-Director Técnico
 Lab. Internacional Argentino
 Planta Pompeya
 M.N. 15.388



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

compatibles enumerados en la subsección Compatibilidad y estabilidad. LA SOLUCIÓN RESULTANTE DEBE SER ADMINISTRADA EN UN LAPSO APROXIMADO DE 30 MINUTOS.

Puede realizarse una infusión intravenosa intermitente con soluciones compatibles mediante un equipo de infusión IV tipo "Y". No obstante, es recomendable interrumpir la administración de la otra solución durante la infusión de una solución que contiene cefepime.

Los frascos ampolla ADD-Vantage™ deben reconstituirse solo con 50 mL o 100 mL de solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% en envases flexibles ADD-Vantage con diluyente. (Consultar las instrucciones de uso del sistema ADD-Vantage.)

Administración intramuscular: Para administrar por vía intramuscular, CEFEPIME (cefepime clorhidrato) debe reconstituirse con uno de los siguientes diluyentes: agua estéril para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5%, clorhidrato de lidocaína al 0,5 o 1%, o bien agua bacteriostática estéril para inyección con parabenos o alcohol bencílico (consultar la Tabla 14).

La preparación de las soluciones de CEFEPIME se resume en la Tabla 14.

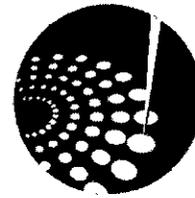
Tabla 14: Preparación de las soluciones de CEFEPIME

Fascos ampolla de dosis única para administración intravenosa/intramuscular	Cantidad de diluyente que debe agregarse (mL)	Volumen disponible aproximado (mL)	Concentración (mg/mL)
<u>Contenido del frasco ampolla de cefepime</u>			
500 mg (IV)	5	5,6	100
500 mg (IM)	1,3	1,8	280
1 g (IV)	10	11,3	100
1 g (IM)	2,4	3,6	280
2 g (IV)	10	12,5	160
<u>ADD-Vantage</u>			
Fco. amp. de 1 g	50	50	20
Fco. amp. de 1 g	100	100	10
Fco. amp. de 2 g	50	50	40
Fco. amp. de 2 g	100	100	20

Compatibilidad y estabilidad

Vía intravenosa: En concentraciones de entre 1 mg/mL y 40 mg/mL, CEFEPIME es compatible con los siguientes líquidos para infusión intravenosa: solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5 y 10%, solución de lactato de sodio M/6, solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer lactato y dextrosa al 5%, Normosol™-R, y Normosol™-M en solución de dextrosa al 5%. Estas soluciones pueden almacenarse hasta por 24 horas a temperatura ambiente controlada, entre 20°C y 25°C (68°F a 77°F), o 7 días bajo refrigeración, entre 2°C y 8°C (36°F a

Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N: 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

46°F). CEFEPIME en frascos ampolla ADD-Vantage es estable en concentraciones de 10 a 40 mg/mL en solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% por 24 horas a temperatura ambiente controlada, entre 20°C y 25°C, o 7 días bajo refrigeración, entre 2°C y 8°C.

La información sobre la compatibilidad de las preparaciones se resume en la Tabla 15.

Tabla 15: Estabilidad de las preparaciones de cefepime

Tiempo de estabilidad para				
	Mezcla y concentración	Soluciones para infusión IV	TA/L (20° a 25°C)	Refrigeración (2° a 8°C)
40 mg/mL	Amikacina 6 mg/mL	NS o D5W	24 horas	7 días
40 mg/mL	Ampicilina 1 mg/mL	D5W	8 horas	8 horas
40 mg/mL	Ampicilina 10 mg/mL	D5W	2 horas	8 horas
40 mg/mL	Ampicilina 1 mg/mL	NS	24 horas	48 horas
40 mg/mL	Ampicilina 10 mg/mL	NS	8 horas	48 horas
4 mg/mL	Ampicilina 40 mg/mL	NS	8 horas	8 horas
4 a 40 mg/mL	Fosfato de clindamicina 0,25 a 6 mg/mL	NS o D5W	24 horas	7 días
4 mg/mL	Heparina 10 a 50 unidades/mL	NS o D5W	24 horas	7 días
4 mg/mL	Cloruro de potasio 10 a 40 mEq/L	NS o D5W	24 horas	7 días
4 mg/mL	Teofilina 0,8 mg/mL	D5W	24 horas	7 días
1 a 4 mg/mL	N/A	Aminosyn™ II 4,25% con electrolitos y calcio	8 horas	3 días
0,125 a 0,25 mg/mL	N/A	Inpersol™ con dextrosa al 4,25%	24 horas	7 días

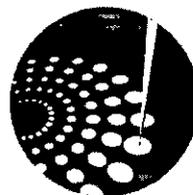
NS: solución de cloruro de sodio al 0,9%.

D5W: solución de dextrosa al 5%. N/A: No aplicable.

TA/L: temperatura ambiente y luz.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888

9 5 1 91



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Como sucede con la mayoría de los antibióticos betalactámicos, las soluciones de CEFEPIME no deben ser añadidas a soluciones de ampicilina en una concentración mayor de 40 mg/mL, y no deben ser mezcladas con metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina, sulfato de netilmicina o aminofilina debido a las posibles interacciones. Sin embargo, si se indica una terapia concomitante con CEFEPIME, cada uno de estos antibióticos puede administrarse por separado.

Vía intramuscular: Reconstituido según las instrucciones, CEFEPIME (cefepime clorhidrato) es estable por 24 horas a temperatura ambiente controlada, entre 20°C y 25°C (68°F a 77°F), o 7 días bajo refrigeración, entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) con los siguientes diluyentes: agua estéril para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5%, agua bacteriostática estéril para inyección con parabenos o alcohol bencílico, o clorhidrato de lidocaína al 0,5 o 1%.

NOTA: LOS FÁRMACOS DE USO PARENTERAL DEBEN INSPECCIONARSE VISUALMENTE A FIN DE DETECTAR LA PRESENCIA DE MATERIAL PARTICULADO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN. SI EN LOS LÍQUIDOS RECONSTITUIDOS ES EVIDENTE LA PRESENCIA DE MATERIAL PARTICULADO, LA SOLUCIÓN FARMACOLÓGICA DEBE DESECHARSE.

Como sucede con otras cefalosporinas, el color del polvo de CEFEPIME, así como sus soluciones, tienden a oscurecerse de acuerdo con las condiciones de almacenamiento; sin embargo, cuando el producto se almacena según las recomendaciones, su potencia no se ve afectada.

Contraindicaciones:

Cefepime está contraindicado en pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad inmediatas a cefepime o a antibióticos cefalosporínicos, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

Advertencias:

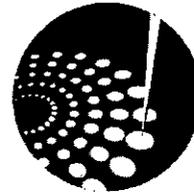
Reacciones de hipersensibilidad a cefepime, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos. Antes de instituir la terapia con CEFEPIME, se recomienda hacer una cuidadosa investigación para determinar si el paciente tuvo en el pasado reacciones inmediatas de hipersensibilidad a cefepime, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos. Este producto debe administrarse con precaución a los pacientes sensibles a la penicilina, ya que se ha documentado claramente la hipersensibilidad cruzada entre antibióticos betalactámicos, que podría presentarse en hasta 10% de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a CEFEPIME, el fármaco debe discontinuarse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con depuración de creatinina igual o menor de 60 mL/min, la dosis de CEFEPIME (cefepime clorhidrato) deberá ajustarse para compensar la disminución en la velocidad de eliminación renal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) Dado que las dosis habituales pueden provocar concentraciones séricas altas y prolongadas de cefepime en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepime debe reducirse cuando se lo administra a tales pacientes. La dosis continua debe determinarse según el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la sensibilidad de los organismos causales.

Neurotoxicidad

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Durante la farmacovigilancia, se han informado graves reacciones adversas, incluidos casos potencialmente mortales o mortales de: encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones y estado de mal epiléptico no convulsivo (ver REACCIONES ADVERSAS: Experiencia de poscomercialización). La mayoría de los casos ocurrió en pacientes con insuficiencia renal en los cuales no se efectuó un adecuado ajuste de la dosis. Sin embargo, algunos casos de neurotoxicidad ocurrieron en pacientes cuya dosis había sido ajustada adecuadamente al grado de insuficiencia renal que padecían. En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y desaparecieron al discontinuar el tratamiento con cefepime o después de la hemodiálisis. Si se presenta neurotoxicidad asociada a la terapia con cefepime, es necesario considerar la discontinuación del fármaco o hacer los ajustes de dosis necesarios en los pacientes con insuficiencia renal.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido informada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido CEFEPIME, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual provoca una proliferación excesiva de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan una mayor morbimortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Es importante considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras la administración de un antibiótico. Es necesario contar con una historia clínica detallada, puesto que se ha informado la aparición de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la presencia de DACD, es posible que el uso continuo de antibióticos no dirigido contra *C. difficile* deba ser interrumpido.

El manejo adecuado de líquidos y electrolitos, la administración de complementos proteicos, el tratamiento antibiótico de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deberán efectuarse según criterio clínico.

Precauciones:

Generales

Recetar CEFEPIME sin una confirmación o una fuerte sospecha de infección bacteriana, o sin una indicación profiláctica, probablemente no brinde beneficios al paciente y aumente el riesgo de proliferación de bacterias farmacorresistentes.

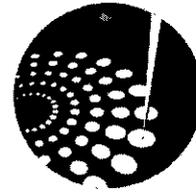
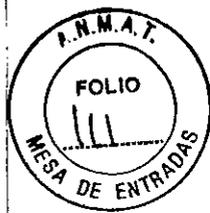
Como ocurre con otros agentes antimicrobianos, el uso prolongado de CEFEPIME puede ocasionar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. Es fundamental evaluar repetidamente la condición del paciente. Si durante la terapia se presenta una sobreinfección, deberán tomarse las medidas apropiadas.

Muchas cefalosporinas, incluido cefepime, han sido asociadas a una disminución de la actividad de la protrombina. Entre los pacientes de riesgo se incluye a quienes tienen insuficiencia renal o hepática, quienes presentan un estado nutricional deficiente y quienes reciben una terapia



Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888

9 5 1 9



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

antimicrobiana prolongada. El tiempo de la protrombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo, y deberá administrarse vitamina K exógena según se indique.

Se han informado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con CEFEPIME. En estudios hematológicos o en pruebas de compatibilidad sanguínea previas a una transfusión, cuando las pruebas de antiglobulina se realizan sobre el lado menor, o en la prueba de Coombs en recién nacidos cuyas madres recibieron antibióticos cefalosporínicos antes del parto, debe tenerse presente que una prueba de Coombs positiva podría deberse al fármaco.

CEFEPIME (cefepime clorhidrato) debe prescribirse con precaución en individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Se ha comprobado que la arginina altera el metabolismo de la glucosa y eleva el potasio sérico transitoriamente cuando se la administra a 33 veces la cantidad estipulada como dosis máxima de CEFEPIME recomendada en humanos. El efecto de dosis menores no se conoce hasta el momento.

Información para pacientes

Es necesario advertir a los pacientes que los agentes antibacterianos, incluido CEFEPIME, deben emplearse únicamente para tratar infecciones producidas por bacterias. Dichos agentes no tratan infecciones virales (p. ej. el resfriado común). Cuando se prescribe CEFEPIME para el tratamiento de infecciones bacterianas, debe advertirse a los pacientes que, aunque es frecuente sentir una mejoría al comienzo de la terapia, la medicación debe ser tomada exactamente como se indica. Saltearse dosis o no completar el ciclo de tratamiento puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria se vuelva resistente y no pueda ser tratada con CEFEPIME u otro fármaco antibacteriano en el futuro.

La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos que suele desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento. En ocasiones, luego de comenzar un tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar deposiciones líquidas y sanguinolentas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso dos o más meses después de haber recibido la última dosis del antibiótico. Si esto ocurriera, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico tan pronto como sea posible.

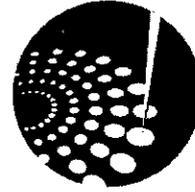
Es necesario advertir a los pacientes que el uso de CEFEPIME puede provocar efectos adversos neurológicos. Debe pedirse a los pacientes que hablen de inmediato con su profesional médico ante la presencia de signos y síntomas neurológicos, incluidos encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía y convulsiones, a fin de administrarles un tratamiento inmediato, ajustar la dosis o discontinuar la terapia con CEFEPIME.

Interacciones medicamentosas

Debido al mayor potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los aminoglucósidos, la función renal deberá monitorearse cuidadosamente si se administran dosis altas de aminoglucósidos con CEFEPIME. Se han informado casos de nefrotoxicidad tras la administración concomitante de otras cefalosporinas con diuréticos potentes tales como furosemida.

Interacciones con los resultados de análisis de laboratorio

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

La administración de cefepime podría dar por resultado una reacción falsa positiva para glucosa en orina cuando se usan tabletas Clinitest™. Se recomienda el uso de pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de la glucosa oxidasa (tales como Clinistix™).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con cefepime. En estudios de aberración cromosómica, cefepime resultó positivo para clastogenicidad en linfocitos humanos primarios, pero negativo en células ováricas de hámster chino. En otros ensayos in vitro (mutación celular bacteriana y mamífera, reparación del ADN en hepatocitos primarios de rata e intercambios entre cromátides hermanas en linfocitos humanos), cefepime no tuvo efectos genotóxicos. Asimismo, los estudios de clastogenicidad in vivo de cefepime en ratones (dos ensayos de aberración cromosómica y dos ensayos de micronúcleos) arrojaron resultados negativos. No se observaron efectos no deseados sobre la fertilidad en ratas cuando se administró cefepime por vía subcutánea en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (1,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos, calculada sobre una base de mg/m²).

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría en embarazo B

Cefepime no resultó teratogénico o embriocida cuando se lo administró a ratas durante la organogénesis en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (1,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos, calculada sobre una base de mg/m²), a ratones en dosis de hasta 1200 mg/kg (aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada en humanos, calculada sobre una base de mg/m²) o a conejos en un nivel de dosis de 100 mg/kg (0,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos, calculada sobre una base de mg/m²).

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados del uso de cefepime en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre reflejan la respuesta en humanos, este fármaco debe emplearse en el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Cefepime se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas (0.5 mcg/mL). Se recomienda tener precaución al administrar cefepime a mujeres en período de lactancia.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se ha estudiado el uso de cefepime durante el trabajo de parto y alumbramiento. Este tratamiento no debe administrarse a menos que se encuentre claramente indicado.

Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia de cefepime en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas (incluida pielonefritis), de infecciones de la piel y la estructura dérmica no complicadas y de neumonía, así como terapia empírica para pacientes con neutropenia febril, se han



Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

establecido en los grupos etarios de 2 meses a 16 años. El uso de CEFEPIME en dichos grupos etarios está respaldado por pruebas obtenidas en estudios adecuados y bien controlados realizados en adultos, con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales obtenidos en ensayos clínicos pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad. Hay datos clínicos insuficientes para respaldar el uso de CEFEPIME en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad o en el tratamiento de infecciones graves en la población pediátrica cuando se comprueba o se sospecha que el organismo patógeno involucrado es Haemophilus influenzae tipo B.

EN LOS PACIENTES EN QUIENES LA SIEMBRA MENÍNGEA PROVIENE DE UN SITIO DE INFECCIÓN DISTANTE O EN QUIENES SE COMPRUEBA O SOSPECHA LA PRESENCIA DE MENINGITIS, SE RECOMIENDA EL USO DE UN AGENTE ALTERNATIVO CON EFICACIA CLÍNICA COMPROBADA EN ESTE CONTEXTO.

Uso en geriatría

De los más de 6400 adultos tratados con CEFEPIME en estudios clínicos, 35% tenían 65 años de edad o más, mientras que 16% tenían 75 años de edad o más. Cuando los pacientes geriátricos recibieron la dosis habitual recomendada en adultos, la seguridad y la eficacia clínica fueron similares a las de pacientes adultos no geriátricos.

Se han observado eventos adversos graves en pacientes geriátricos con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepime sin ajustar, incluidos casos potencialmente mortales o mortales de encefalopatía, mioclonía y convulsiones.

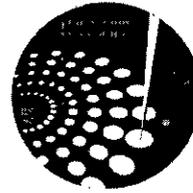
Se sabe que este fármaco es excretado básicamente por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones tóxicas podría ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Dado que es más probable que los pacientes ancianos sufran una disminución en la función renal, se recomienda tener precaución al elegir la dosis y controlar la función renal. **Reacciones Adversas:**

Ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro, y pueden no reflejar las tasas registradas en la práctica médica.

En ensayos clínicos en los que se emplearon diversas dosis de cefepime, 4137 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada del fármaco (500 mg a 2 g por vía intravenosa cada 12 horas). No hubo muertes o discapacidades permanentes que se consideraron asociadas a la toxicidad del fármaco. Sesenta y cuatro pacientes (1,5%) discontinuaron el medicamento debido a eventos adversos que los investigadores consideraron como posible, probablemente o casi seguramente relacionados con la toxicidad del fármaco. De estos 64 pacientes que discontinuaron la terapia, 33 (51%) lo hicieron por presentar erupción cutánea. El porcentaje de pacientes tratados con cefepime que discontinuaron el fármaco en estudio debido a eventos adversos relacionados con el fármaco

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

fue muy similar con dosis diarias de 500 mg, 1 g, y 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1% y 2%, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de discontinuación debida a erupción cutánea aumentó con las dosis recomendadas más altas.

Se cree que los siguientes eventos adversos estuvieron probablemente relacionados a cefepime durante la evaluación del fármaco en ensayos clínicos llevados a cabo en Norteamérica (n=3125 pacientes tratados con cefepime).

Tabla 10: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de cefepime con esquemas de dosificación de dosis múltiples – Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O MAYOR QUE 1%	Reacciones locales (3%), incluida flebitis (1,3%), dolor o inflamación (0,6%)*; erupción cutánea (1,1%)
INCIDENCIA MENOR DE 1% PERO MAYOR QUE 0,1%	Colitis (incluida colitis pseudomembranosa), diarrea, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómitos

* Reacciones locales independientes de la relación con cefepime en pacientes que recibieron una infusión intravenosa (n=3048).

En la dosis más elevada de 2 g cada 8 horas, la incidencia de eventos adversos probablemente relacionados fue mayor entre los 795 pacientes que recibieron esta dosis de cefepime. Dichos eventos consistieron en erupción cutánea (4%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (1%), prurito (1%), fiebre (1%) y dolor de cabeza (1%).

Las siguientes alteraciones de laboratorio adversas, independientemente de la relación con la terapia con cefepime, fueron observadas en el transcurso de ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

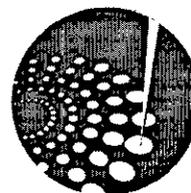
Tabla 11: Alteraciones de laboratorio adversas observadas en ensayos clínicos de cefepime con esquemas de dosificación de dosis múltiples – Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O MAYOR QUE 1%	Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis) (16,2%), fósforo disminuido (2,8%); aumento de ALT/SGPT (2,8%), AST/SGOT (2,4%), eosinófilos (1,7%); TTP (1,6%), TP (1,4%) anormales
INCIDENCIA MENOR DE 1% PERO MAYOR QUE 0,1%	Aumento de la fosfatasa alcalina, BUN, calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total; disminución del calcio*, hematocrito, neutrófilos, plaquetas, leucocitos

* La hipocalcemia fue más frecuente entre los pacientes de edad avanzada. No se informaron las consecuencias clínicas de los cambios en los valores de calcio o fósforo.

[Handwritten signature]

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.838



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Se observó un perfil de seguridad similar en ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos.

Experiencia de poscomercialización

Además de los eventos informados durante los ensayos clínicos de cefepime realizados en Norteamérica, los siguientes acontecimientos adversos fueron informados durante la experiencia de poscomercialización a nivel mundial.

Se informaron casos de encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones y estado de mal epiléptico no convulsivo. Si bien la mayoría de los casos ocurrió en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepime mayores en relación con los esquemas posológicos recomendados, hubo algunos casos de neurotoxicidad en pacientes que recibieron una dosis ajustada adecuadamente al grado de insuficiencia renal que padecían. Si se presenta neurotoxicidad asociada a la terapia con cefepime, es necesario considerar la discontinuación del fármaco o hacer los ajustes de dosis necesarios en los pacientes con insuficiencia renal.

Al igual que con otras cefalosporinas, se ha informado anafilaxia (incluido shock anafiláctico), leucopenia transitoria, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Reacciones adversas a los antibióticos cefalosporínicos

Además de las reacciones adversas ya mencionadas que fueron observadas en pacientes tratados con cefepime, se informaron las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio relacionadas con los antibióticos cefalosporínicos: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, disfunción renal, neuropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, disfunción hepática (incluida colestasis) y pancitopenia.

Sobredosificación:

Los pacientes que reciben una sobredosificación deben ser controlados cuidadosamente y recibir un tratamiento de soporte. Ante la presencia de insuficiencia renal, se recomienda realizar hemodiálisis y no diálisis peritoneal para ayudar a eliminar cefepime del organismo. Han ocurrido casos de sobredosificación accidental cuando se administraron dosis altas a pacientes con alteración de la función renal. Algunos síntomas de sobredosificación son: encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones y excitación neuromuscular.

Ante la eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos.

Centros de Intoxicación

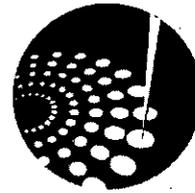
Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777
		(011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666
		(011) - 4962-2247

Presentaciones:

Envases conteniendo 1, 5, 10, 50 y 100 frasco ampollas, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales, para ambas concentraciones.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Conservación:

Conservar este producto en su envase original a temperatura desde 10° C hasta 25° C.
Proteger de la exposición directa de la luz.

Forma de conservación una vez reconstituido [estabilidad]:

24 horas: Temperatura ambiente desde 10° C hasta 25° C.

7 días: A temperatura desde 2° C hasta 8° C (heladera).

Elaborado en: Madero 166 – C.A.B.A.

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 49.526

Fecha de Vencimiento:

Fecha de última Revisión:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.
“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641- C.A.B.A.

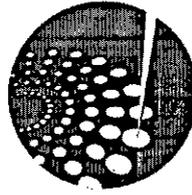
Buenos Aires.

Argentina.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CEFEPIME NORTHIA
Cefepime

Polvo para Inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico oftalmólogo
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES CEFEPIME NORTHIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CEFEPIME es un antibiótico de amplio espectro (para tratar infecciones causadas por bacterias) perteneciente a la familia de las cefalosporinas. CEFEPIME se indica para tratar:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía.
- Infecciones del tracto urinario complicadas y no complicadas.
- Infecciones de piel y anexos.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar.
- Tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON CEFEPIME

No debe recibir CEFEPIME:

Si tiene antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata a cualquier componente de la formulación, los antibióticos del grupo de las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

Precauciones y Advertencias

Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad a cefepime, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos. Antes de instituir la terapia con CEFEPIME, se recomienda hacer una cuidadosa investigación para determinar si el paciente tuvo en el pasado reacciones inmediatas de hipersensibilidad a cefepime, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos. Este producto debe administrarse con precaución a los pacientes sensibles a la penicilina, ya que se ha documentado claramente la hipersensibilidad cruzada entre antibióticos betalactámicos,

Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.988



9 5 1 9



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

que podría presentarse en hasta 10% de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a CEFEPIME, el fármaco debe discontinuarse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Deberá ajustarse la dosis acorde a su función renal según indique su médico.

Neurotoxicidad

Durante la farmacovigilancia, se han informado graves reacciones adversas, incluidos casos potencialmente mortales o mortales de: encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), contracciones musculares tipo mioclonías, convulsiones y estado de mal epiléptico no convulsivo. La mayoría de los casos ocurrió en pacientes con insuficiencia renal en los cuales no se efectuó un adecuado ajuste de la dosis. Sin embargo, algunos casos de neurotoxicidad ocurrieron en pacientes cuya dosis había sido ajustada adecuadamente al grado de insuficiencia renal que padecían. En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y desaparecieron al discontinuar el tratamiento con cefepime o después de la hemodiálisis. Si se presenta neurotoxicidad asociada a la terapia con cefepime, es necesario considerar la discontinuación del fármaco o hacer los ajustes de dosis necesarios en los pacientes con insuficiencia renal.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) ha sido informada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido CEFEPIME, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual provoca una proliferación excesiva de C. difficile.

Es importante considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras la administración de un antibiótico. Es necesario contar con una historia clínica detallada, puesto que se ha informado la aparición de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la presencia de DACD, es posible que el uso continuo de antibióticos no dirigido contra C. difficile deba ser interrumpido.

El manejo adecuado de líquidos y electrolitos, la administración de complementos proteicos, el tratamiento antibiótico de C. difficile y la evaluación quirúrgica deberán efectuarse según criterio clínico.

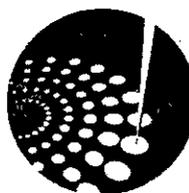
Precauciones:

Generales

Recetar CEFEPIME sin una confirmación o una fuerte sospecha de infección bacteriana, o sin una indicación profiláctica, probablemente no brinde beneficios al paciente y aumente el riesgo de proliferación de bacterias farmacorresistentes.

Como ocurre con otros agentes antimicrobianos, el uso prolongado de CEFEPIME puede ocasionar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. Es fundamental evaluar repetidamente la condición del paciente. Si durante la terapia se presenta una sobreinfección, deberán tomarse las medidas apropiadas.

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Muchas cefalosporinas, incluido cefepime, han sido asociadas a una disminución de la actividad de la protrombina (proteína relacionada con la coagulación). Entre los pacientes de riesgo se incluye a quienes tienen insuficiencia renal o hepática, quienes presentan un estado nutricional deficiente y quienes reciben una terapia antimicrobiana prolongada. El tiempo de la protrombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo, y deberá administrarse vitamina K exógena según se indique.

CEFEPIME (cefepime clorhidrato) debe prescribirse con precaución en individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Es necesario advertir a los pacientes que los agentes antibacterianos, incluido CEFEPIME, deben emplearse únicamente para tratar infecciones producidas por bacterias. Dichos agentes no tratan infecciones virales (p. ej. el resfriado común). Cuando se prescribe CEFEPIME para el tratamiento de infecciones bacterianas, debe advertirse a los pacientes que, aunque es frecuente sentir una mejoría al comienzo de la terapia, la medicación debe ser tomada exactamente como se indica. Saltearse dosis o no completar el ciclo de tratamiento puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria se vuelva resistente y no pueda ser tratada con CEFEPIME u otro fármaco antibacteriano en el futuro.

La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos que suele desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento. En ocasiones, luego de comenzar un tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar deposiciones líquidas y sanguinolentas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso dos o más meses después de haber recibido la última dosis del antibiótico. Si esto ocurriera, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico tan pronto como sea posible.

Es necesario advertir a los pacientes que el uso de CEFEPIME puede provocar efectos adversos neurológicos. Debe pedirse a los pacientes que hablen de inmediato con su profesional médico ante la presencia de signos y síntomas neurológicos, incluidos encefalopatía (alteración del estado de conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía y convulsiones, a fin de administrarles un tratamiento inmediato, ajustar la dosis o discontinuar la terapia con CEFEPIME.

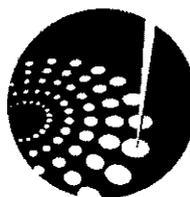
Interacciones medicamentosas

Debido al mayor potencial de toxicidad renal y del oído de los aminoglucósidos, la función renal deberá monitorearse cuidadosamente si se administran dosis altas de aminoglucósidos con CEFEPIME. Se han informado casos de toxicidad renal tras la administración concomitante de otras cefalosporinas con diuréticos potentes tales como la furosemida.

Interacciones con los resultados de análisis de laboratorio

La administración de cefepime podría dar por resultado una reacción falsa positiva para glucosa en orina cuando se usan tabletas Clinitest™. Se recomienda el uso de pruebas

Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de la glucosa oxidasa (tales como Clinistix™).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con cefepime.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría en embarazo B

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de cefepime en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre reflejan la respuesta en humanos, este fármaco debe emplearse en el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Cefepime se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas (0.5 mcg/mL). Se recomienda tener precaución al administrar cefepime a mujeres en período de lactancia.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se ha estudiado el uso de cefepime durante el trabajo de parto y alumbramiento. Este tratamiento no debe administrarse a menos que se encuentre claramente indicado.

Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia de cefepime en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas (incluida pielonefritis), de infecciones de la piel y la estructura dérmica no complicadas y de neumonía, así como terapia empírica para pacientes con neutropenia febril, se han establecido en los grupos etarios de 2 meses a 16 años. El uso de CEFEPIME en dichos grupos etarios está respaldado por pruebas obtenidas en estudios adecuados y bien controlados realizados en adultos, con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales obtenidos en ensayos clínicos pediátricos.

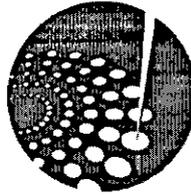
No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad. Hay datos clínicos insuficientes para respaldar el uso de CEFEPIME en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad o en el tratamiento de infecciones graves en la población pediátrica cuando se comprueba o se sospecha que el organismo patógeno involucrado es Haemophilus influenzae tipo B.

EN LOS PACIENTES EN QUIENES LA SIEMBRA MENÍNGEA PROVIENE DE UN SITIO DE INFECCIÓN DISTANTE O EN QUIENES SE COMPRUEBA O SOSPECHA LA PRESENCIA DE MENINGITIS, SE RECOMIENDA EL USO DE UN AGENTE ALTERNATIVO CON EFICACIA CLÍNICA COMPROBADA EN ESTE CONTEXTO.



Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.828

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Uso en geriatría

De los más de 6400 adultos tratados con CEFEPIME en estudios clínicos, 35% tenían 65 años de edad o más, mientras que 16% tenían 75 años de edad o más. Cuando los pacientes geriátricos recibieron la dosis habitual recomendada en adultos, la seguridad y la eficacia clínica fueron similares a las de pacientes adultos no geriátricos.

Se han observado eventos adversos graves en pacientes geriátricos con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepime sin ajustar, incluidos casos potencialmente mortales o mortales de encefalopatía, mioclonía y convulsiones.

Se sabe que este fármaco es excretado básicamente por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones tóxicas podría ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Dado que es más probable que los pacientes ancianos sufran una disminución en la función renal, se recomienda tener precaución al elegir la dosis y controlar la función renal.

3 - CÓMO SE ADMINISTRA CEFEPIME

CEFEPIME se puede administrar tanto en forma intravenosa como intramuscular, el antibiótico debe ser preparado por personal de salud capacitado para administrar antibióticos por vía intravenosa o intramuscular y lo hará respetando las indicaciones y dosis médicas. La dosis usual en adultos y las vías de administración, son de 1 g por vía intravenosa o intramuscular cada 12 horas. Sin embargo, la dosis y la vía de administración varían de acuerdo a la susceptibilidad del germen causal, la severidad de la infección y la función renal del paciente. La duración promedio del tratamiento es de 7-10 días, sin embargo, infecciones más severas pueden requerir tratamientos más prolongados.

4 - POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Cefepime es generalmente bien tolerado. La incidencia de efectos adversos, asociados con la administración fue baja en ensayos clínicos. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea (2,4%), cefalea (2,3%), erupción cutánea (2,1%), náuseas (2,0%), y vómitos (1,5%).

Las reacciones sistémicas que ocurrieron con una incidencia de 0,2% - 1 % se enumeran por sistema corporal:

Hipersensibilidad: prurito, fiebre y urticaria.

Gastrointestinal: constipación, dolor abdominal y molestia en la boca del estómago.

Cardiovascular: dolor torácico, taquicardia.

Respiratorio: tos, dolor de garganta.

Sistema Nervioso Central: mareos, insomnio, dolor, parestesia (trastornos en la sensibilidad), ansiedad.

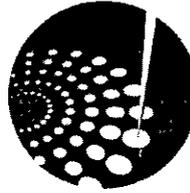
Otros: astenia (debilidad), transpiración, candidiasis oral (infección por hongos en la boca), edema (hinchazón).

Las reacciones adversas que ocurren con una incidencia <1% incluyen anafilaxia (reacción alérgica), temblores, escalofríos, úlceras bucales, colitis Pseudomembranosa, confusión, nerviosidad, hipertensión, prurito urogenital, hipertensión, vaginitis por

Rafael Álvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 16.000

5

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

candidiasis (infección de la vagina por hongos), infección urogenital, desórdenes respiratorios o pulmonares, desmayo, embolismo, úlcera duodenal con hemorragia, cianosis (color azulado de la piel), agitación, delirio, asma y eritema.

Reacciones locales como flebitis (inflamación de las venas) e inflamación en el sitio de la inyección intravenosa, ocurren en el 3,4% de los tratamientos. La administración de Cefepime inyectable fue muy bien tolerada con un 1% de dolor e inflamación en el sitio de la inyección.

Las anomalías de laboratorio que se observaron durante los ensayos clínicos fueron transitorias y ocurrieron con una incidencia <2% elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALAT) 2,8%, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, eosinofilia, prolongación en el tiempo de protombina y Test de Coombs positivo (15,3 %). Se observaron elevaciones transitorias de la urea en sangre, nitrógeno de urea sanguínea y/o creatinina sérica (< 5%). También se observaron en forma transitoria leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia (< 5%).

Las siguientes reacciones adversas y alteraciones de laboratorio se han observado con los antibióticos del grupo de las cefalosporinas (ante cualquier duda consulte a su médico): urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, disfunción renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, temblores, disfunción hepática incluyendo colestasis (problema en la vesícula) y test falso positivo para glucosa urinaria.

5 – CÓMO CONSERVAR CEFEPIME

Conservar este producto en su envase original a temperatura desde 10° C hasta 25° C. Proteger de la exposición directa de la luz.

Forma de conservación una vez reconstituido [estabilidad]:

24 horas: Temperatura ambiente desde 10° C hasta 25° C.

7 días: A temperatura desde 2° C hasta 8° C (heladera).

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Envases conteniendo 1, 5, 10, 50 y 100 frasco ampollas, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales, para ambas concentraciones.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

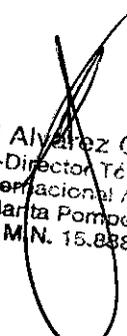
Atención especializada para adultos:

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648

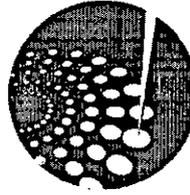
Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández: (011)4801-5555

Cerviño:3356 (C.A.B.A.)


Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888

9519



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Elaborado en: Madero 166 – C.A.B.A.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.526

Fecha de Revisión:

Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641 – C.A.B.A.

Buenos Aires.

Argentina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Rafael Alvarez Giménez
Co-Director Técnico
Lab. Internacional Argentino
Planta Pompeya
M.N. 15.888