



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº

8182

BUENOS AIRES, 20 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009075-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

5

97



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° **8182**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

97



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

8182

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CEFOGRAM y nombre/s genérico/s CEFEPIMA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

✓  
A



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 3182

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

57

85



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº

**8 1 8 2**

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-009075-09-3

DISPOSICIÓN Nº:

**8 1 8 2**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **8 1 8 2**

Nombre comercial: CEFOGRAM

Nombre/s genérico/s: CEFEPIMA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Fraccionamiento, envasado y acondicionamiento:

Laboratorios Richmond SACIF: Elcano 4924/26/32/34/38/40 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Fraccionamiento y acondicionamiento primario: Instituto Biológico Contemporáneo SA: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

Fraccionamiento y acondicionamiento primario: Laboratorios Fabra SA: CARLOS VILLATE 5271, MUNRO, -PCIA DE BUENOS AIRES-, Fraccionamiento primario:

Laboratorio Klonal SRL: LAMADRID 802 QUILMES -PCIA. DE BUENOS AIRES-.

5. Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

8



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

8182

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIÁTRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas,

51

M  
S



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

8 1-8 2

cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 2 G de CEFEPIMA (COMO CLORHIDRATO.)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEFEPIMA CLORHIDRATO 2 G.

Excipientes: L-ARGININA 1.45 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

U  
Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C.

7  
9





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

8 1 8 2

Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIATRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y

51

✓  
8



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

8182

estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 1 G de CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO.)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO) 1 G.

Excipientes: L-ARGININA 0.725 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

57



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

8182

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo

5

87



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

8182

peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIÁTRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 500 MG de CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO.)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

U  
8



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

8 1 8 2

Genérico/s: CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: L-ARGININA 362.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C.

Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 8 1 8 2

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**8 1 8 2**

**DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-009075-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 8182, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CEFOGRAM

Nombre/s genérico/s: CEFEPIMA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Fraccionamiento, envasado y acondicionamiento:

Laboratorios Richmond SACIF: Elcano 4924/26/32/34/38/40 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Fraccionamiento y acondicionamiento primario: Instituto Biológico Contemporáneo SA: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES



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

Fraccionamiento y acondicionamiento primario: Laboratorios Fabra SA: CARLOS VILLATE 5271, MUNRO, -PCIA DE BUENOS AIRES-, Fraccionamiento primario: Laboratorio Klonal SRL: LAMADRID 802 QUILMES -PCIA. DE BUENOS AIRES-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIATRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto

5

7





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

respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 2 G de CEFEPIMA (COMO CLORHIDRATO.)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEFEPIMA CLORHIDRATO 2 G.

Excipientes: L-ARGININA 1.45 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON



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

ELASTOMERICO

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis

5

h



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

infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIÁTRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 1 G de CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO.)



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO) 1 G.

Excipientes: L-ARGININA 0.725 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C.

Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

57

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES

Nombre Comercial: CEFOGRAM.

Clasificación ATC: J01DE01.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES ADULTOS: Está indicado en adultos para

7



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

el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación , causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de 40 kg: Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas , incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas) Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar. Infecciones ginecológicas. Septicemia, bacteriemia. Tratamiento empírico de la neutropenia febril. PACIENTES PEDIÁTRICOS: Está indicada en pacientes pediátricos mayores o iguales a 2 meses de edad y menor de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles: Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía. Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis. Infecciones de la piel y estructuras relacionadas. Septicemia. Neutropenia febril. Meningitis bacteriana. Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima. Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes de que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante. Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram Positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes. En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-

57

7



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

anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes. Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepime junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

Concentración/es: 500 MG de CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO.)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEFEPIME (COMO CLORHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: L-ARGININA 362.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CEFEPIMA antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30°C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C.

Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

57.





2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N°  
55991, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de  
20 DIC 2010 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de  
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

8 1 8 2

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENCIÓN  
A.N.M.A.T.

8182

## 4. PROYECTO DE ROTULO

**CEFOGRAM**  
**CEFEPIMA 500 mg**  
**Polvo para Solución Inyectable**

**Vía de administración IV/IM**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote:

Industria Argentina  
Vencimiento

### Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Cefepima (como clorhidrato)	500 mg
L-arginina	362,5 mg

### Conservación:

Cefepima antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30° C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8° C).

### Presentaciones:

Envases conteniendo 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.**

**Certificado N°.....**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital Federal**  
**Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico**

**Elaborado en:**  
**Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25,**  
**Capital Federal.**

### Elaboradores alternativos:

**Laboratorios Fabra S.A, Carlos Villate 5271 Munro, Pcia. de Buenos Aires**  
**Laboratorio Klonal S.R.L., Lamadrid 802, Quilmes, Pcia de Buenos Aires.**

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

41

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvirá Zini  
Apoderada



**PROYECTO DE ROTULO**

**CEFOGRAM**  
**CEFEPIMA 1 g**  
**Polvo estéril para Solución Inyectable**

**Vía de administración IV/IM**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote:

Industria Argentina  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa**

Cada frasco ampolla contiene:

Cefepima (como clorhidrato)	1 g
L-arginina	0,725 g

**Conservación:**

Cefepima antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30° C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8° C).

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.**

**Certificado N°.....**


**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938. (C1427CIU). Capital Federal**  
**Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico**

**Elaborado en:**  
**Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25,**  
**Capital Federal.**

**Elaboradores alternativos:**

**Laboratorios Fabra S.A, Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Buenos Aires**  
**Laboratorio Klonal S.R.L., Lamadrid 802, Quilmes, Pcia de Buenos Aires.**

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

42

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

**PROYECTO DE ROTULO**

CEFOGRAM  
CEFEPIMA 2 g  
Polvo estéril para Solución Inyectable

Vía de administración IV/IM

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote:

Industria Argentina  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa**

Cada frasco ampolla contiene:

Cefepima (como clorhidrato)	2 g
L-arginina	1,45 g

**Conservación:**

Cefepima antes de reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30° C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8° C).

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos uso hospitalario).

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.**


Certificado N°.....

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital Federal  
Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico

Elaborado en:  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25,  
Capital Federal.

Elaboradores alternativos:  
Laboratorios Fabra S.A, Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Laboratorio Klonal S.R.L., Lamadrid 802, Quilmes, Pcia de Buenos Aires.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

43



LABORATORIOS RICHMOND  
Elira Zini  
Apoderada

## 5. PROYECTO DE PROSPECTO

**CEFOGRAM**  
**CEFEPIMA 500 mg, 1g, 2 g**  
**Polvo para Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

	X 500 mg	X 1 g	X 2g
Cefepima (como clorhidrato)	500 mg	1,00 g	2,00 g
L-arginina	362,5 mg	0,725 g	1,45 g

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico cefalosporínico de cuarta generación de amplio espectro.  
Código ATC: J01DE01

### INDICACIONES

Pacientes adultos: Cefepima está indicada en adultos para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación, causadas por bacterias susceptibles tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos de > 40 kg de peso:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, incluyendo pielonefritis.
- Infecciones de la piel y estructuras relacionadas (incluyendo piodermia, abscesos, celulitis infecciosa, infección de heridas).
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar.
- Infecciones ginecológicas.
- Septicemia, bacteremia.
- Tratamiento empírico de la neutropenia febril.

Pacientes pediátricos: Cefepima está indicada en pacientes pediátricos de  $\geq 2$  meses de edad y menos de 40 kg de peso para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias susceptibles:

- Infecciones del tracto respiratorio inferiores, incluyendo neumonía
- Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas incluyendo pielonefritis.
- Infecciones de la piel y estructuras relacionadas.
- Septicemia.
- Neutropenia febril.
- Meningitis bacteriana.

Se deben realizar cultivos y estudios de susceptibilidad, para determinar la sensibilidad de los organismos causantes a cefepima.

Puede iniciarse el tratamiento empírico con cefepima, antes que se conozcan los resultados de los estudios de sensibilidad del organismo causante.

Debido al amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, cefepima puede utilizarse como monoterapia, antes de la identificación de los gérmenes causantes.

En pacientes con riesgo de infección mixta (aeróbica-anaeróbica), en especial si una bacteria no sensible a cefepima puede estar presente (*ver Microbiología*) se recomienda iniciar el tratamiento con un agente anti-anaeróbico antes de conocer el/los organismos causantes.

Una vez que estén disponibles los resultados, el tratamiento combinado de cefepima junto con otro agente antiinfeccioso, puede o no ser necesario, dependiendo del perfil de sensibilidad.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### **Mecanismo de acción**

Cefepima es una cefalosporina de 4<sup>o</sup> generación. Su efecto bactericida se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

### **Microbiología**

Cefepima es un agente bactericida que actúa por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Tiene un amplio espectro de actividad frente a un amplio rango de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo la mayoría de las cepas resistentes a los aminoglucósidos o las cefalosporinas de tercera generación.

Cefepima es altamente resistente a la hidrólisis por acción de la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas codificadas cromosómicamente, y muestra una rápida penetración en las células bacterianas Gram negativas.

En estudios usando *E. coli* y *E. cloacae*, cefepima presentó una mayor afinidad por las proteínas ligadoras de penicilina PBP3, seguida por la PBP2 y luego las PBP 1a y 1b. La unión a la PBP2 ocurre con una afinidad significativamente mayor que la observada con otras cefalosporinas parenterales. Esto puede aumentar su actividad antibacteriana.

La moderada afinidad de cefepima por las PBP 1a y 1b, probablemente también contribuya a su actividad bactericida.

Cefepima ha demostrado ser bactericida en los análisis de curvas de muerte y por determinación de las concentraciones bactericida mínimas (CBM) para una gran variedad de gérmenes. La relación concentración bactericida mínima / concentración inhibitoria mínima fue  $\leq 2$  para más del 80% de todas las cepas Gram positivas y Gram negativas probadas.

El sinergismo con los aminoglucósidos ha sido demostrado *in vitro*, principalmente frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefepima ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos:

### Aerobios gran positivos

- *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas)
- *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas)
- Otros *Staphylococcus* incluyendo *S. hominis*, *S. saprophyticus*.
- *Streptococcus pyogenes* (*Streptococo* Grupo A)

- Streptococcus agalactiae (Estreptococo Grupo B).
- Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a penicilina con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 0,1 a 1 µg/ml).
- Otros estreptococos β hemolíticos (Grupos C,G,F), S. Boris / Grupo D), Streptococcus viridans.

Nota: La mayoría de las cepas de enterococcus, ej: Enterococcus faecalis y estafilococos meticilino resistentes, son resistentes a la mayoría de las cefalosporinas, incluyendo cefepima.

#### Aerobios Gram negativos

- Acinetobacter calcoaceticus (subesp. Anitratus, Iwoffii)
- Aeromonas hydrophila
- Capnocytophaga sp.
- Citrobacter sp. incluyendo C. diversus. C. freundii.
- Campylobacter jejuni.
- Enterobacter sp. incluyendo E. cloacae, E. aerogenes, E. sakazakii.
- Escherichia coli.
- Gardnerella vaginalis.
- Haemophilus ducreyi.
- Haemophilus influenzae (incluyendo cepas productoras de β-lactamasas)
- Haemophilus parainfluenzae.
- Hafnia alvei.
- Klebsiella sp. Incluyendo K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae.
- Legiónella sp.
- Morganella morganii.
- Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (incluyendo cepas productoras de β-lactamasas).
- Neisseria gonorrhoeae incluyendo cepas productoras de β-lactamasas)
- Neisseria meningitidis.
- Pantoea agglomerans (Enterobacter agglomerans).
- Proteus sp. Incluyendo P. mirabilis, P. vulgaris.
- Providencia sp. Incluyendo P. rettgeri, P. stuartii.
- Pseudomonas sp. Incluyendo P. aeruginosa, P. putida, P. stutzeri.
- Salmonella sp.
- Serratia incluyendo S. marcescens, S. liquefaciens.
- Shigella sp.
- Yersinia enterocolitica.

Nota: Cefepima es inactiva contra muchas cepas de Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas maltophilia y Pseudomonas maltophilia).

#### Anaerobios

- Bacteroides sp. Incluyendo B. melaninogenicus y otros Bacteroides de origen oral
- Clostridium perfringens.
- Fusobacterium sp.
- Mobiluncus sp.
- Peptostreptococcus sp.
- Veillonella sp.

Nota: Cefepima es inactivo contra Bacteroides fragilis y Clostridium difficile.

8182

## FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas promedio de cefepima observados en voluntarios hombres adultos sanos ( $n = 9$ ) a varios tiempos luego de infusiones únicas de 30 minutos de cefepima 500 mg, 1 g y 2 g se resumen en la *tabla 1*. La eliminación de cefepima es principalmente por excreción por vía renal con un promedio de  $t_{1/2}$  ( $\pm$  SD) de 2,0 ( $\pm$  0,3 horas) y un clearance corporal total de 120,0 ( $\pm$  8,0) ml en voluntarios sanos. La farmacocinética de cefepima es lineal dentro del rango de dosis de 250 mg a 2 g para la administración IV y de 500 mg a 2 g para la administración IM. No hay evidencia de acumulación en voluntarios hombres adultos sanos ( $n = 7$ ) que recibieron dosis clínicamente relevantes durante un período de 9 días.

**-Absorción:** Luego de la administración IM, la absorción es rápida y completa.

**-Distribución:** En la *tabla 1* se señalan las concentraciones plasmáticas promedio de cefepima en distintos tiempos, observadas luego de una única infusión IV de 30 minutos o IM de 500 mg, 1 g y 2 g adultos normales de sexo masculino.

**Tabla 1 - Concentraciones plasmáticas promedio de cefepima ( $\mu\text{g/ml}$ ) en individuos sanos de sexo masculino**

Dosis de cefepima	0,5 h	1h	2h	4h	8h	12h
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1g IM	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Las concentraciones de cefepima en los distintos tejidos y fluidos corporales se observan en *tabla 2*.

**Tabla 2 – Concentraciones medias de cefepima en varios fluidos corporales ( $\mu\text{g/ml}$ ) y tejidos ( $\mu\text{g/mg}$ ) en individuos adultos sanos de sexo masculino.**

Tejido o fluido	Dosis IV	Tiempo promedio luego de la dosis de muestra (h)	Concentración media
Orina	500 mg	0-4	292,0 $\mu\text{g/ml}$
	1 g	0-4	926,0 $\mu\text{g/ml}$
	2 g	0-4	3120,0 $\mu\text{g/ml}$
Bilis	2 g	9,4	17,8 $\mu\text{g/ml}$
Fluido peritoneal	2 g	4,4	18,3 $\mu\text{g/ml}$
Fluido vesical	2 g	1,5	81,4 $\mu\text{g/ml}$
Mucosa bronquial	2 g	4,8	24,1 $\mu\text{g/g}$
Espudo	2 g	4,0	7,4 $\mu\text{g/ml}$
Próstata	2 g	1,0	31,5 $\mu\text{g/g}$
Apéndice	2 g	5,7	5,2 $\mu\text{g/g}$
Vesícula biliar	2 g	8,9	11,9 $\mu\text{g/g}$

La distribución de cefepima no varía en el rango de dosificación de 250 mg a 2 g. El volumen de distribución promedio en el estado estacionario es de 18,0 ( $\pm$  2,0) litros.

La vida media promedio de cefepima es aproximadamente de 2 horas y no varía con respecto a la dosis dentro de un rango de 250 mg a 2 g. No se observó

acumulación en individuos sanos que recibieron dosis mayores a 2 g IV, cada 8 horas durante un periodo de 9 días.

El clearance corporal total promedio es de 120 ml/min.

La unión proteica de cefepima es de aproximadamente 20 %, independientemente de las concentraciones séricas.

Los datos sugieren que cefepima no atraviesa la barrera hematoencefálica inflamada. La relevancia clínica de estos datos es incierta hasta el momento.

**-Metabolismo:** Cefepima es metabolizado a N - metilpirrolidina, y rápidamente es convertido en N-óxido.

Aproximadamente el 85% de la dosis administrada, es recuperada en orina sin modificar. Menos del 1% de la dosis administrada, es recuperada en orina como N-metilpirrolidina, 6,8% como N - óxido y 2,5 % como un epímero de cefepima.

**-Eliminación:** El clearance renal promedio de cefepima es de 120 ml/min, lo que sugiere que el fármaco es eliminado casi exclusivamente por vía renal, principalmente por filtración glomerular.

En voluntarios sanos  $\geq 65$  años de edad, que recibieron una única dosis IV de 1 g de cefepima, se observó un valor de AUC mayor y un valor de clearance renal menor, comparado con individuos jóvenes. Se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes ancianos si presentan deterioro de su función renal (ver *Advertencias y Posología/Dosificación-Modo de administración*).

Doce horas después de la administración IV de una dosis de 500 mg, las concentraciones plasmáticas de cefepima son indetectables, así como tras 16 horas en orina. La concentración urinaria media de 12-16 horas después de la administración es de 17,8  $\mu\text{g/ml}$ . Tras la administración de 1 o 2 g IV, las concentraciones urinarias medias son de 26,5 y 28,8  $\mu\text{g/ml}$ , 12 y 24 horas respectivamente después de la administración. Los niveles plasmáticos de cefepima no son detectables después de 24 horas.

### **Poblaciones especiales**

#### **Niños**

La farmacocinética de cefepima a dosis única y repetidas se evaluó en pacientes con edades comprendidas entre los 2 meses y los 16 años que recibieron dosis de 50 mg/kg administradas en infusión IV o inyección IM; las dosis repetidas fueron administradas cada 8 ó 12 horas durante al menos 48 horas.

**-Absorción:** La biodisponibilidad después de la inyección IM fue de 82 % en promedio.

**-Distribución:** Las concentraciones plasmáticas promedio de cefepima luego de la primera dosis, fueron similares a las observadas en el estado estacionario, observándose una leve acumulación luego de dosis repetidas.

Luego de la inyección IM, el pico de concentración plasmática promedio en el estado estacionario fue de 68  $\mu\text{g/ml}$  fue alcanzado en un tiempo promedio de 0,75 hs. La concentración mínima promedio luego de la inyección IM en el estado estacionario fue de 6,0  $\mu\text{g/ml}$  a las 8 horas.

La relación entre la concentración de cefepima en líquido cefalorraquídeo ( $C_{\text{LCR}}$ ) y plasma ( $C_p$ ) se encuentra en *tabla 3*.

**Tabla 3 - Concentraciones promedio en plasma y líquido cefalorraquídeo y relación LCR/plasma de cefepima en infantes y niños\*.**

Tiempo de la muestra (h)	N	Concentración plasmática (Cp) (µg/ml)	Concentración en líquido cefalorraquídeo (CLCR) (µg/ml)	Relación concentración CLCR/Cp
0,5	7	67,1(51,2)	5,7(7,3)	0,12(0,14)
1	4	44,1(7,8)	4,3(1,5)	0,10(0,04)
2	5	23,9(12,9)	3,6(2,0)	0,17(0,09)
4	5	11,7(15,7)	4,2(1,1)	0,87(0,56)
8	5	4,9(5,9)	3,3(2,8)	1,02(0,64)

\* Pacientes entre 3,1 meses a 14,7 años de edad, con un promedio de 2,9 (3,9) años. Aquellos pacientes con sospecha de infección del sistema nervioso central, fueron tratados con 50 mg/kg de cefepima por vía IV en infusiones de 5 a 20 minutos, cada 8 horas. Las muestras de LCR y plasma de los pacientes seleccionados, fueron obtenidas al final de la infusión, en los días 2 y 3 del tratamiento con cefepima, en los tiempos de muestreo exhibidos.

-Eliminación: Luego de una única dosis IV el clearance total corporal promedio fue de 3,3 ml/min/kg y el volumen de distribución promedio fue de 0,3 l/kg. La vida media fue de 1,7 horas. La recuperación urinaria de cefepima sin modificar, fue del 60,4% de la dosis administrada, y el clearance renal fue la principal vía de eliminación, promediando 2,0 ml/min/kg.

El resto de los parámetros farmacocinéticos no presentaron diferencias con respecto a las determinaciones realizadas tras la primera dosis y en el estado estacionario en lactantes y niños, independientemente del esquema de dosis utilizado (ya sea cada 12 u 8 hs). Tampoco hubo diferencias farmacocinéticas entre pacientes de distintas edades o entre pacientes de distinto sexo.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) la vida media de eliminación se encuentra moderadamente prolongada y el clearance renal disminuido (ver *Posología/Dosificación-Modo de administración*).

#### **Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de cefepima no se alteró en pacientes con función hepática deteriorada, tras recibir una dosis única de 1 g (ver *Posología/Dosificación-Modo de administración*).

#### **Insuficiencia renal:**

La vida media de eliminación se encuentra prolongada en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, en relación lineal entre el clearance corporal total y el clearance de creatinina. Esto sirve como base para las recomendaciones de ajuste de dosis en este grupo de pacientes (ver *Posología/Dosificación-Modo de administración*). La vida media promedio en pacientes con insuficiencia grave que necesitaron tratamiento con diálisis, es de 13 hs para hemodiálisis y de 19 hs para diálisis peritoneal ambulatoria continua.



**POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Cefepima puede ser administrado tanto por vía intramuscular (IM) como por vía intravenosa (IV).

La dosis y vía de administración serán establecidas por el médico en función de la sensibilidad de los organismos causantes, la gravedad de la infección, la función renal y la condición global del paciente.

**Pacientes adultos y pediátricos con peso corporal > 40 kg.**

La posología usual es de 1 g IV o IM dos veces por día. Para infecciones graves puede aumentarse a 2 g IV por día. En caso de infecciones que ponen en riesgo la vida del paciente pueden administrarse 2 g IV tres veces por día.

La guía de dosis sugeridas de cefepima para pacientes adultos y pediátricos > 40 kg se encuentra en la *tabla 4*.

**Tabla 4 – Dosis recomendadas para adultos y niños > 40 kg con función renal normal \***

Gravedad de la infección	Dosis y vías de administración	Intervalo de dosis
Infecciones del tracto urinario	500 mg- 1 g IV o IM	Cada 12 hs
Neumonía, bronquitis, infecciones de la piel y estructuras relacionadas	1 g IV	Cada 12 hs
Infecciones graves (neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales complicadas, infecciones de la piel y estructuras relacionadas)	2 g IV	Cada 12 hs
Infecciones que ponen en riesgo la vida del paciente (incluyendo septicemia, en especial en pacientes inmunodeprimidos)	2 g IV	Cada 8 hs

\* La duración usual del tratamiento es de 7- 10 días, las infecciones más graves pueden requerir tratamientos más prolongados. Para el tratamiento empírico de neutropenia febril, la duración usual es de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia

**Pacientes pediátricos (de más de un mes de edad)**

Dosis usuales recomendadas:

Neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y estructura relacionadas: pacientes > 2 meses de edad con peso corporal ≤ 40 kg: 50 mg/kg cada 12 horas por 10 días; para infecciones más graves, puede utilizarse un régimen de dosis cada 8 horas.

Septicemia, meningitis bacteriana y tratamiento empírico de la neutropenia febril: pacientes > 2 meses de edad con peso corporal ≤ 50 kg: 50 m/kg cada 8 horas durante 7-10 días.

La experiencia con el uso de cefepima en pacientes pediátricos entre 1 y 2 meses de edad es limitada. Esta experiencia se basa en el uso de dosis de 50 mg/kg, los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes ≥ 2 meses de edad, sugieren que la dosis de 30 mg/kg cada 12 u 8 horas, puede ser considerada para pacientes entre 1 y 2 meses de edad. La dosis de 50 mg/kg para pacientes de más de 2

meses de edad y la dosis de 30 mg/kg para pacientes entre 1 y 2 meses de edad son comparables a las dosis de 2 g en pacientes adultos. La administración de cefepima en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitoreada.

En pacientes pediátricos con peso corporales  $\geq 40$  kg, debe administrarse la dosis recomendada para adultos (ver *tabla 4*).

La dosis pediátrica no debe exceder la dosis máxima recomendada en adultos (2g cada 8 horas).

La experiencia en pacientes pediátricos con la administración intramuscular es limitada.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ser ajustada para compensar el menor grado de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de cefepima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, debería ser la misma que en pacientes con función renal normal. La dosis de mantenimiento recomendada de cefepima en pacientes adultos con insuficiencia renal está presente en la *tabla 5*.

Cuando solamente se dispone de la medición sérica de creatinina, puede utilizarse la siguiente fórmula (Ecuación de Cockcroft y Gault) para estimar el clearance de creatinina. La creatinina sérica debe representar el estado estacionario de la función renal:

Hombres:  $\text{clearance de creatinina (ml/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$

Mujeres: 0,85 x valor calculado usando la fórmula para hombres.

Clearance de creatinina	Dosis de mantenimiento recomendada			
	Dosis usual, no necesita ajuste			
> 50 ml /min	2 g c/8 hs	2 g c/12 hs	1g c/12 hs	500 mg c/12 hs
30-50 ml/min	2 g c/12 hs	2 g c/24 hs	1g c/24 hs	500 mg c/24 hs
11-28 ml/min	2 g/24 hs	1g c/24 hs	500 mg c 24/hs	500 mg c/24 hs
$\leq 10$ ml/min	1 g c/24 hs	500 mg c/24 hs	250 mg c/24 hs	250 mg c/24 hs
Hemodiálisis	500 mg c/24 hs	500 mg c/ 24 hs	500 mg c/ 24 hs	500 mg c/24 hs

**Pacientes bajo diálisis:** En pacientes hemodializados, aproximadamente el 68 % del total de cefepima presente en el cuerpo al iniciar la misma, será removido tras un período de 3 horas de diálisis. Los pacientes bajo hemodiálisis deben recibir 1 g el primer día, luego 500 mg por día. La administración debe realizarse después de la diálisis y de ser posible en el mismo horario cada día.

En pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua, cefepima puede ser administrado a las mismas dosis recomendadas para pacientes con función renal normal, ej, 500 mg, 1 g ó 2 g dependiendo de la gravedad de la infección, pero con un intervalo de tiempo entre dosis de 48 hs.

8182

**Pacientes pediátricos con insuficiencia renal**

Debe considerarse una reducción de dosis en esta población. Como se recomienda en *tabla 6*, deberá utilizarse el mismo aumento en el intervalo entre las dosis y/o reducción para las dosis de mantenimiento.

**Tabla 6 - Ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal**

Cl ml/min)	Posología recomendada	
	≥1 a 2 meses	> 2 meses y ≤40 kg
30-50	30 mg/kg cada 12 hs	50 mg/kg cada 12 hs
11-29	30 mg/kg cada 24 hs	50 mg/kg cada 24 hs
≤10	15 mg/kg cada 24 hs	25 mg/kg cada 24 hs

**Insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

**Pacientes con edad avanzada**

En esta población la dosis a utilizar debe ser considerada con precaución teniendo en cuenta el grado de insuficiencia renal (*ver tabla 5*).

**Preparación de las soluciones y administración**

El polvo de cefepima debe ser reconstituido utilizando los volúmenes y diluyentes indicados en la *tabla 7*.

**Tabla 7 - Preparación de soluciones de cefepima**

	Volumen de diluyente a agregar (ml)	Volumen disponible aproximado (ml)	Concentración de cefepima aproximada (mg/ml)
500 mg (IV)	5,0	5,6	100
500 mg (IM)	1,3	1,8	280
1 g (IV)	10,0	11,3	100
1 g (IM)	2,4	3,6	280
2 g (IV)	10,0	12,5	160

**Administración intravenosa (IV)**

En aquellos pacientes con infecciones graves o que ponen en riesgo la vida del mismo, es preferible utilizar la vía IV, particularmente si hay posibilidad de shock.

**Administración IV directa:** Para la administración IV directa, cefepima debe ser reconstituido con: agua estéril para inyección; dextrosa al 5% para inyección; o cloruro de sodio al 0,9%; utilizando los volúmenes de diluyente que se muestran en la *tabla 7*. La solución resultante debe ser inyectada directamente en la vena durante un período de 3 a 5 minutos o en el tubo del set de administración mientras el paciente esté recibiendo una solución IV compatible (*ver compatibilidad y estabilidad*).

**Infusión endovenosa:** Para la infusión IV, los frascos de 500 mg, 1 g ó 2 g de cefepima deben ser reconstituidos como se señaló para la administración IV directa, luego agregar una cantidad adecuada de esta solución a un contenedor endovenoso con una solución IV compatible (*ver compatibilidad y estabilidad*). La

8 1 8 2

solución resultante deberá ser administrada durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

#### **Administración intramuscular (IM)**

Cefepima debe ser reconstituido con uno de los siguientes diluyentes utilizando los volúmenes mostrados en la *tabla 7*: agua estéril para inyección, inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5% o agua bacteriostática para inyección con parabenos o alcohol bencílico y luego deberá ser administrado por inyección IM profunda en una masa muscular grande (como el cuadrante superexterno del glúteo mayor).

En un estudio farmacocinético, se administraron dosis superiores a 1 g (volúmenes < 3,1 ml) en una inyección única; la dosis IM máxima (2g /6,2 ml) fue administrada en 2 sitios distintos.

Aunque cefepima puede ser reconstituido con clorhidrato de lidocaína al 0,5% o 1,0 %, por lo general no es necesario, ya que prácticamente causa poco o ningún dolor luego de la administración IM.

#### **COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD**

Intravenoso (IV): Cefepima (en concentraciones entre 1 y 40 mg/ml) es compatible con uno de los siguientes fluidos endovenosos: cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% y 10%, lactato de sodio M/6, solución de Ringer lactato, solución de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%. Estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2-8° C).

Las soluciones de cefepima al igual que la mayoría de los antibióticos betalactámicos, no debe ser mezclados con soluciones de metronidazol, vancomicina, sulfato de tobramicina o sulfato de netilmicina, por incompatibilidad física o química. De cualquier manera, si se indica un tratamiento concurrente con cefepima, cada uno de estos antibióticos puede ser administrado en forma separada.

Intramuscular (IM): Cefepima reconstituido como se indica en la *tabla 7*, es estable por 24 horas a temperatura ambiente o durante 7 días bajo refrigeración cuando se usan los siguientes diluyentes: agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9%, dextrosa al 5%, agua bacteriostática para inyección con parabenos o alcohol bencílico o clorhidrato de lidocaína al 0,5 ó 1 %.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente antes de su administración y no deberán ser utilizadas si se observan partículas.

Al igual que con otras cefalosporinas, el color del polvo y la solución de cefepima pueden oscurecerse durante el almacenamiento, sin embargo si se almacena según lo recomendado, la potencia del producto no se altera.

#### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de cefepima está contraindicado en pacientes que hayan presentado previamente reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes que componen la fórmula, a los antibióticos cefalosporínicos, penicilinas u otros antibióticos beta lactámicos.

8182

## ADVERTENCIAS

Los antibióticos deben ser administrados con precaución en cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, particularmente a los medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica con cefepima, se deberá discontinuar el tratamiento y tratar apropiadamente al paciente. Si se producen reacciones de hipersensibilidad serias puede requerirse el uso de epinefrina y otros tratamientos de soporte que incluyen oxígeno, corticosteroides, fluidos intravenosos, antihistamínicos intravenosos, aminas presoras y manejo de las vías aéreas.

En pacientes con deterioro de la función renal, como ser una reducción de la cantidad de orina debido a una insuficiencia renal (clearance de creatinina por debajo de los 50 ml/min) u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima deberá ser ajustada para compensar la menor velocidad de eliminación renal.

Si se utilizan las dosis usuales recomendadas para adultos en pacientes con deterioro de la función renal, pueden obtenerse mayores concentraciones plasmáticas del antibiótico o una prolongación de las mismas; por lo tanto la dosis de mantenimiento deberá reducirse, cuando se administre cefepima a estos pacientes. La posología deberá ser determinada por el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad de los organismos causantes (ver *Posología/Dosificación - Modo de administración y Características farmacológicas - Propiedades*).

Durante la etapa de farmacovigilancia postmarketing se han reportado casos de encefalopatía reversible (alteraciones del conocimiento incluyendo: confusión, alucinaciones, estupor y coma), espasmos musculares, convulsiones (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o falla renal. Muchos de estos casos fueron observados en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima por encima de las recomendadas en la *tabla 5* (ver *posología/Dosificación-Modo de administración*). En general los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron al discontinuar el uso de cefepima y /o luego de la hemodiálisis, sin embargo algunos casos fueron fatales.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo cefepima, y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon llevando a un sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce las toxinas A y B, las que contribuyen al desarrollo de la diarrea mencionada. Cepas de *C. difficile* que producen hipertoxina pueden aumentar la morbilidad y mortalidad, y estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerirse colectomía. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso del antibiótico. Es necesario un historia médica cuidadosa ya que se ha reportado que dicho tipo de diarrea puede ocurrir hasta 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Si se sospecha diarrea asociada a *C. difficile* el uso del antibiótico no dirigido contra *C. difficile* puede requerir ser discontinuado. Se debe instituir fluidos apropiados, electrolitos, suplementación de proteínas, tratamiento con antibióticos contra el *C. difficile* y se debe evaluar cirugía.

3 1 8 2

## PRECAUCIONES

Es poco probable que prescribir cefepima en ausencia de una infección bacteriana fuertemente sospechada o probada o como indicación profiláctica pueda beneficiar al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de resistencia bacteriana.

Como con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles. Es esencial la evaluación repetida de la condición del paciente. Si la superinfección ocurre durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con el descenso de la actividad de protrombina. Los pacientes en riesgo incluyen aquellos con insuficiencia renal o hepática, o con estado nutricional pobre, así como pacientes que reciben un largo tratamiento antimicrobiano. El tiempo de protrombina debe ser controlado en los pacientes en riesgo y se debe administrar vitamina K exógena.

Se han reportado test de Coombs directos positivos durante el tratamiento con cefepima. Se debe reconocer cuando un test de Coombs positivos se debe a la droga.

Cefepima debe prescribirse con cuidado en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada si se administra cefepima en forma concomitante con otras drogas con potencial nefrotóxico, como ser aminoglucósidos y diuréticos potentes.

Se demostró que la arginina altera el metabolismo de la glucosa y eleva el potasio sérico transitoriamente cuando se administra a 33 veces la cantidad prevista por la dosis máxima recomendada para humanos de cefepima. El efecto de dosis menores no se conoce en la actualidad.

### ***Interacciones con drogas y otras formas de interacción***

La función renal debe ser monitoreada cuidadosamente si altas dosis de aminoglucósidos se administran con cefepima, debido al potencial aumentado de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos. La nefrotoxicidad ha sido reportada luego de la administración concomitante con otras cefalosporinas con diuréticos potentes como furosemida.

### ***Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio***

La administración de cefepima puede resultar en una reacción de falso positivo para la glucosa en la orina cuando se usan ciertos métodos para evaluar el nivel de glucosa. Se recomienda usar los test de glucosa basados en reacciones de glucosa oxidasa enzimática.

### ***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad***

No se han realizado estudios en animales a largo plazo, para evaluar el potencial carcinogénico. Las pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* han demostrado que cefepima no es genotóxico. No se han observado alteraciones de la fertilidad en ratas, ratones y conejos cuando cefepima es administrada subcutáneamente

en 1 a 4 veces la dosis máxima recomendada para humanos calculada como mg / m<sup>2</sup>.

#### **Embarazo**

Categoría B. Los estudios sobre reproducción en ratones, ratas y conejos no mostraron evidencias de daño fetal; de cualquier manera, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga deberá ser utilizada durante el embarazo sólo de ser claramente necesaria y estar expresamente indicada por el médico cuando los beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

#### **Lactancia**

Cefepima se excreta en la leche materna en muy bajas concentraciones (0,5 µg/ml). Cefepima no debería ser utilizado durante el período de lactancia.

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y la efectividad de cefepima en pacientes pediátricos que van desde los 2 meses hasta los 16 años. El uso de cefepima en este grupo etario es sostenido por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de cefepima en adultos con farmacocinética adicional y datos de seguridad de ensayos pediátricos.

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores a 2 meses no se ha establecido. No hay datos suficientes para sostener el uso en ese grupo etario o para el tratamiento de infecciones serias en la población pediátrica cuando se sospeche o esté probada la infección con *Haemophilus influenzae* tipo B.

En aquellos pacientes en que, a partir de una infección alejada, se contamine las meninges, o en quienes se sospecha o está documentada meningitis, se debe usar un agente alternativo con eficacia clínica demostrada.

#### **Empleo en ancianos**

Más de 6.400 adultos fueron tratados con cefepima durante los ensayos clínicos, de los cuales el 35% tenían 65 años o más y el 16% tenía 75 años o más.

En los estudios clínicos, la seguridad y eficacia clínica en pacientes geriátricos tratados con las dosis recomendadas para adultos, fueron comparables a la seguridad y eficacia clínica en pacientes adultos no geriátricos a no ser que el paciente presentara insuficiencia renal.

Hubo un pequeño aumento en la vida media y valores menores en el clearance renal, en comparación a lo observado en personas más jóvenes. Se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida (*ver Posología/Dosificación-Modo de administración*).

Se sabe que cefepima es excretada principalmente por vía renal, por lo tanto aquellos pacientes con insuficiencia renal tendrán mayor riesgo de sufrir reacciones de toxicidad. Debido a que los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de presentar insuficiencia renal, deberá tenerse cuidado al determinar la dosis en este grupo de pacientes y monitorear la función renal (*ver Advertencias, Reacciones Adversas y Características farmacológicas - Propiedades*). En pacientes geriátricos con insuficiencia renal tratados con las dosis usuales de cefepima, se han observado las siguientes reacciones adversas

8 1 8 2

serias, encefalopatía reversible (alteraciones del conocimiento incluyendo: confusión, alucinaciones, estupor y coma), espasmos musculares, convulsiones (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y /o falla renal (ver Advertencias y Reacciones adversas).

## REACCIONES ADVERSAS

### Ensayos clínicos

En ensayos clínicos que usaron dosis múltiples de cefepima, 4137 pacientes fueron tratados con las dosis recomendadas de cefepima (500 mg a 2 g IV cada 12 horas). No ocurrieron muertes o discapacidades permanentes debido a la toxicidad de la droga. 64 (1,5%) pacientes discontinuaron la medicación debido a eventos adversos que los investigadores presumen estar posiblemente, probablemente o casi ciertamente relacionados con la toxicidad de la droga. 33 (52%) de estos 64 pacientes que discontinuaron la terapia, lo hicieron debido al rash. El porcentaje de pacientes tratados con cefepime que discontinuaron el estudio con la droga debido a los eventos adversos relacionados con ella fueron similares a las dosis diarias de 500 mg, 1 g y 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1% y 2,0 respectivamente). Sin embargo, la incidencia de la discontinuación debido al rash aumentó con las dosis recomendadas más altas.

Se considera que los siguientes eventos adversos estuvieron relacionados probablemente con cefepima durante la evaluación de la droga en ensayos clínicos realizados en Norteamérica (n = 3125 pacientes).

**Tabla 8 - Reacciones clínicas adversas con cefepima en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiple realizados en Norteamérica**

Incidencia igual o mayor que el 1%	Reacciones locales (3,0%, incluyendo flebitis (1,3%, dolor y /o inflamación (0,6%)*, rash (1,1%)
Incidencia menor que 1% pero mayor que 0,1%	Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, fiebre, cefalea, náuseas, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómitos.

\*Reacciones locales, independientemente de la relación con cefepime en aquellos pacientes que recibieron infusión intravenosa (n = 3048)

A dosis más altas de 2 g cada 8 horas, la incidencia de eventos adversos probablemente relacionados fue más alta entre los 795 pacientes que recibieron esta dosis de cefepima. Consistieron en rash (4%), diarrea (35), náuseas (2%), vómitos (1%), prurito (1%), fiebre (15) y cefalea (15).

Los siguientes cambios de laboratorio adversos, independientemente de la relación con la terapia con cefepima, fueron observados durante los ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

**Tabla 9 - Cambios de laboratorio adversos en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples**

Incidencia igual o mayor que el 1%	Test de Coombs positivo (sin hemólisis) (16,2%), descenso del fósforo (2,8%); aumentos de ALT / SGPT (2,8%), AST / SGOT (2,4%), eosinofilia (1,75), PTT anormal (1,6%) RT (1,4%)
Incidencia menor que 1% pero mayor que 0,1%	Aumentos de fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre, calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total.



8182

	Descenso de calcio*, hematocrito, neutrófilos, plaquetas, glóbulos blancos.
--	---

\* La hipocalcemia fue más frecuente entre pacientes ancianos. Las consecuencias clínicas de estos cambios tanto en calcio como en fósforo no se informaron.

### Experiencia postmarketing

Sumados a los eventos reportados durante los ensayos clínicos en Norteamérica, los siguientes eventos adversos se reportaron durante la experiencia postmarketing mundial.

Igual que con otras drogas de esta clase, se han reportado encefalopatía (disturbios de conciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonos, y convulsiones. Aunque la mayoría de los casos ocurrió en pacientes con insuficiencia renal en pacientes que recibieron dosis de cefepima que excedieron los esquemas de dosis recomendados, algunos casos de encefalopatía ocurrieron en pacientes que recibieron un ajuste de dosis por su función renal (ver también advertencias). Si ocurren convulsiones asociadas con la droga, cefepima debe ser discontinuada. La terapia anticonvulsivante puede ser administrada si está clínicamente indicado. Se debe tener cuidado al ajustar la dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal o con otras condiciones que puedan comprometer la función renal para reducir las concentraciones del antibiótico que puedan llevar o contribuir a aquellos y otros eventos adversos serios incluyendo la insuficiencia renal.

### Reacciones adversas debido a cefalosporínicos

Las siguientes reacciones adversas y alteraciones de pruebas de laboratorio se han reportado con el uso de antibióticos cefalosporínicos: síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, disfunción renal, neuropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia y disfunción hepática que incluye colestasis y pancitopenia.

### Pediatría

El perfil de seguridad de cefepima en niños es similar al perfil observado en adultos. El evento adverso reportado en forma más frecuente que se considera relacionado al uso de cefepima fue la aparición de rash.

### SOBREDOSIFICACIÓN

Los pacientes que recibieron una sobredosis deben ser observados cuidadosamente y se les debe administrar tratamiento soporte. En caso de sobredosis grave, especialmente en pacientes con función renal comprometida, la hemodiálisis ayudará en la remoción de cefepima del organismo; la diálisis peritoneal no es de valor. Se han producido casos de sobredosis accidental al administrar altas dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver *Posología/Dosificación-Modo de administración y Reacciones adversas*). Los síntomas de sobredosis incluyen encefalopatías (alteraciones del conocimiento incluyendo: confusión, alucinaciones, estupor y coma), convulsiones, espasmos musculares y excitabilidad neuromuscular.

8 1 8 2

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**  
**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**  
**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **PRESENTACIÓN**

Cefepima 500 mg, 1g y 2 g: envases conteniendo 1, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla (los 3 últimos de uso hospitalario).

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Cefepima antes de ser reconstituido debe ser almacenado por debajo de los 30° C. No exponer a temperaturas superiores a los 30°C. Proteger de la luz. Una vez reconstituidas, estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente, o durante 7 días bajo refrigeración (2 - 8° C).

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.**

**CERTIFICADO N° .....**


**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal  
(C1427CIU)**

**DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**  
**Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25,  
Capital Federal.**

**Elaboradores alternativos:**  
**Laboratorios Fabra S.A, Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Buenos Aires**  
**Laboratorio Klonal S.R.L., Lamadrid 802, Quilmes, Pcia de Buenos Aires.**

*Fecha de última revisión: ...../...../.....*



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

59



LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

# DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

8182

**EXPEDIENTE :** 1-0047-0000-009075-09-3

ENCUADRE

1.2.1.a

**LABORATORIO:** LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

**PRODUCTO:** CEFOGRAM

## Acreditación de la Representación Legal

No corresponde.

## Acreditación de Personería

Se acredita mediante la consulta efectuada a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

Se prueba por medio de la evidencia de comercialización que, aceptada por el Instituto Nacional de Medicamentos, se agrega a fs.217/22 y la agregada, en debida forma, a fs. 331/65.

## Encuadre del trámite

Encuadra en los términos del artículo 3° del Decreto n° 150/92.

## Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Tomó la intervención de su competencia.

## Intervención del I.N.A.M.E.

Tomó la intervención de su competencia.

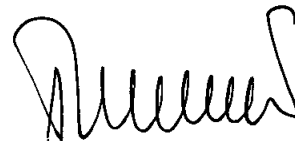
## Intervención del Departamento de Registro:

Tomó la intervención de su competencia.

## En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

La participación de los laboratorios terceristas contratados se constata por medio de los convenios que, celebrados en los términos de la Res. (ex MS y AS) N° 223/96, se agregan a fs.48/53, 37/47 y 54/67, respectivamente.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

Dra. NORA ADELA DONATO  
DIRECTORA  
Dirección de Asuntos Jurídicos  
A. N. M. A. T.

**DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS**

Buenos Aires, 23 de noviembre de 2010

Dictamen N° 4286/10