



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-72948265-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-72948265-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CEFEPIME PHARMAVIAL / CEFEPIME CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INYECTABLE / CEFEPIME CLORHIDRATO 1 g y 2 g; aprobada por Certificado N° 52.481.

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 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CEFEPIME PHARMAVIAL / CEFEPIME CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INYECTABLE / CEFEPIME CLORHIDRATO 1 g y 2 g; los nuevos proyectos de rótulo obrante en el documento IF-2019-77032683-APN-DERM#ANMAT

y IF-2019-77032775-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-77032844-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.481, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-72948265-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.20 15:11:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.20 15:12:02 -0300'

**PROYECTO DE RÓTULOS Y ETIQUETAS
CEFEPIME PHARMAVIAL
CEFEPIME CLORHIDRATO 1g**

POLVO PARA INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro. 52481

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Gral. Martín Rodríguez 4085 – Ituzaingo-Pcia de Bs. As.
Dirección Técnica: Roberto Tamanaha – Farmacéutico

Aclaración: lote y vence codifican en el precinto



MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO



INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

IF-2019-73372475-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-72948265 ROT 1g

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:09 -03'00'

CEFEPIME PHARMAVIAL
CEFEPIME CLORHIDRATO 1,0g y 2,0g

Polvo para Inyectable para reconstituir vía IM o IV

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada frasco ampolla de 1,0g contiene:

Cefepime (como Clorhidrato) 1,000g
L-Arginina..... 0,725g

Cada frasco ampolla de 2,0g contiene:

Cefepime (como Clorhidrato) 2,000g
L-Arginina..... 1,450g

Cefepime Pharmavial es una mezcla de Clorhidrato de Cefepime y L-Arginina. La L-Arginina, a una concentración de 725mg/g de Cefepime se adiciona para controlar el pH de la solución reconstituida entre 4.0 – 6.0. La solución reconstituida de Cefepime Pharmavial, puede variar de incolora a color ámbar.

ACCION TERAPÉUTICA

Cefepime Pharmavial (Clorhidrato de Cefepime para inyección) es un antibiótico cefalosporínico de cuarta generación, de amplio espectro para la administración intravenosa o intramuscular.

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Cefepime Pharmavial para las indicaciones que se detallan a continuación:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía.
- Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, incluyendo pielonefritis.
- Infecciones de la piel y sus anexos.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar.
- Infecciones ginecológicas.
- Tratamiento empírico del paciente neutropénico febril.

PROPIEADES FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación, con acción bactericida que posee un espectro de actividad contra una amplia gama de gérmenes GRAM positivos y GRAM negativos, incluyendo muchas cepas resistentes a aminoglucósidos y a las cefalosporinas de tercera generación como la Ceftazidima. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo principalmente en la fase final de la síntesis del peptidoglicano. Cefepime es altamente resistente a la hidrólisis por la mayoría de las beta-lactamasas; asimismo posee una baja afinidad por beta-lactamasas cromosómicas. Además, posee una rápida penetración en bacterias GRAM negativas. La relación CBM/CIM fue < 2 para más del 80% de todos los gérmenes aislados. El sinergismo con los aminoglucósidos ha sido demostrado *in vitro* primariamente en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Cefepime ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios GRAM positivos

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas). Otros *Staphylococcus* incluyendo *S. hominis*, *S. saprophyticus*. *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Estreptococo del grupo E), *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus beta-hemolíticos* (Grupos C, G, F y S), *S. bovis* (Grupo D) y *S. viridans*.

Nota: La mayoría de los Enterococos (Ej. *E. faecalis*) y *Staphylococcus* metilino resistentes, son resistentes a las cefalosporinas incluyendo Cefepime.

Aerobios GRAM negativos

Pseudomonas spp. Incluyendo *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*. *Escherichia coli*. *Klebsiella* spp, incluyendo *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*. *Enterobacter* spp., incluyendo *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*. *Proteus* spp. Incluyendo *P. mirabilis*, *P. vulgaris*. *Acinetobacter calcoaceticus* (sub especie *anitratus* e *iwofii*). *Aeromonas hydrophila*. *Capnocytophaga* spp. *Citrobacter* spp. Incluyendo *C. diversus* y *C. freundii*. *Campylobacter jejuni*. *Gardnerella vaginalis*. *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Haemophilus alvei*. *Legionella* spp. *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoea* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *Neisseria meningitidis*, *Providencia* spp. Incluyendo *P. rettgeri* y *Providencia stuartii*. *Shigella* spp. *Yersinia enterocolitica*. *Serratia* incluyendo *S. marcescens*, *S. liquefaciens*. *Shigella* spp. *Yersinia enterocolitica*.

Nota: Cefepime es inactivo contra varias cepas de *Xanthomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*)

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
FARMACEUTICO - M.P. 7711
DIRECTOR DE CALIDAD
2019-73372475-APN-DECA-DMAT

Anaerobios

Bacteroides spp. Incluyendo *B. melaninogenicus* y otros Bacteroides orales. *Clostridium perfringens*. *Mobiluncus spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Veilonella spp.*

Nota: Cefepime es inactivo contra *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

Test de Susceptibilidad

Los resultados de laboratorio informado con monodiscos conteniendo 30 mcg de Cefepime deben interpretarse según la siguiente tabla:

Diámetro del Halo (mm)	Interpretación
≥ 18	Susceptible (S)
15 – 17	Intermedio (I)
≤ 14	Resistente (R)

Técnica de dilución

Utilizando técnicas estándar de dilución, la CIM obtenidas deben interpretarse de la siguiente forma

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 8	Susceptible (S)
16	Intermedio (I)
≥ 32	Resistente (R)

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia a bacterias de la Cefepime puede depender de uno o varios mecanismos:

- Hidrólisis de betalactamasas. Cefepime es estable frente a la mayoría de las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas, pero puede ser hidrolizada por ciertas betalactamasas de amplio espectro que están presentes sobre todo en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y por enzimas cromosómicas.

- Afinidad reducida de las proteínas ligadoras de penicilina (PLP) a Cefepime. Resistencia desarrollada a *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos provocada por mutación de PLP; resistencia de estafilococos a metilina causada por la producción de PLP adicionales con afinidad reducida a Cefepime.

- Membrana exterior no penetrable.

- Bombas de expulsión activa de fármaco.

Puede existir simultáneamente más de un mecanismo de resistencia en cada pared celular. En función de los mecanismos presentes, podría existir resistencia cruzada a varios o todos los demás betalactámicos y/u otros antibióticos.

Durante el tratamiento, podría desarrollarse resistencia a las siguientes especies: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (especialmente aeruginosa), *Morganella* y *Serratia*.

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas promedio de Cefepime, observadas en voluntarios sanos a diferentes tiempos, luego de una infusión de 30 minutos de 500mg, 1g y 2g se resumen en la tabla 1.

Cefepime es absorbido rápidamente, luego de la inyección intramuscular. Las concentraciones promedio a diferentes tiempos luego de la administración intramuscular, se resumen en la tabla 1.

La unión a proteínas es del 20% con un volumen de distribución en el estado de equilibrio de aproximadamente 18 L. Las concentraciones de Cefepime alcanzada en diferentes fluidos y tejidos se resumen en la tabla 2.

La vida media de eliminación de Cefepime es de aproximadamente 2 hs, y la disponibilidad no varía con respecto a la dosis en un rango de 250mg a 2g. No existe evidencia de acumulación en sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada 8 hs por un periodo de 9 días. El clearance corporal total de Cefepime promedio es de 120 ml/min. El clearance renal promedio de Cefepime es de 110 ml/min, demostrando que la droga es eliminada casi exclusivamente por mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular. La recuperación urinaria de Cefepime representa el 85% de la dosis, determinando una alta concentración del fármaco en la orina.

Si bien el área bajo la curva es mayor y el clearance renal más lento, en voluntarios mayores de 65 años que recibieron 1g IV de Cefepime, comparado con el de voluntarios sanos más jóvenes, no se recomienda el ajuste posológico en pacientes de este grupo etario con función renal normal.

La farmacocinética de Cefepime, no se altera en pacientes con deterioro de la función hepática que recibieron 1g IV. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en el caso de insuficiencia hepática.

Estudios en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, han demostrado prolongación de la vida media de eliminación en esta población. Existe una relación lineal entre el clearance corporal total y el clearance de creatinina, en pacientes con función renal anormal, la cual sirve de base para los ajustes posológicos correspondientes en este grupo. La vida media promedio en pacientes con severo deterioro de la función renal que requiere diálisis es de 13 horas para la hemodiálisis y 19 horas para la diálisis peritoneal ambulatoria continua.


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

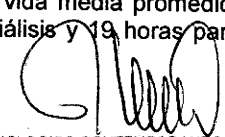

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
IF-2019-73372475-APN/DGAT/INMAT
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

TABLA 1. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS DE CEFEPIME (mcg/ml)

Dosis de Cefepime	0.5 hs	1 hs	2 hs	4 hs	8 hs	12 hs
500mg IV	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1g IV	78.2	44.5	24.3	10.5	2.4	0.6
2g IV	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1
500mg 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
2g IM	36.1	49.9	51.3	31.5	8.7	2.3

TABLA 2. CONCENTRACIONES MEDIAS DE CEFEPIME EN VARIOS FLUIDOS Y TEJIDOS (mcg/ml)

Tejido o Fluido corporal	Dosis IV	Tiempo promedio de muestreo post-dosis (horas)	Concentración media
Urinaria	500mg	0.4	292
	1g	0.4	926
	2g	0.4	3120
Bilis	2g	9.4	17.8
Líquido peritoneal	2g	4.4	18.3
Líquido de ampolla	2g	1.5	81.4
Mucosa bronquial	2g	4.8	24.1
Espuito	2g	1.0	7.4
Próstata	2g	1.0	31.5
Apéndice	2g	5.7	5.2
Vesícula Biliar	2g	8.9	11.9

FARMACOCINÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La farmacocinética de Cefepime ha sido evaluada en pacientes pediátricos de 2 meses a 11 años, siguiendo dosis únicas y múltiples en esquemas de 8hs (n=29) y 12hs (n=13).

Luego de la inyección de una dosis única endovenosa, el clearance corporal total y el volumen de distribución en el estado de equilibrio fueron en promedio 3.3 (±1) ml/min/kg y 0.3 (± 0.1) L/kg, respectivamente. La recuperación urinaria de Cefepime inalterado fue de 60.4 (± 30.4) % de la dosis administrada y el clearance renal promedio fue 2 (±1.1) mL/min/kg. No hubo efectos significativos de la edad o el sexo (25 varones vs 17 mujeres) en el clearance corporal total o volumen de distribución corregido por peso. No se observó acumulación de Cefepime en dosis de 50mg por Kg cada 12 hs (n=13), mientras que la concentración máxima, área bajo la curva y vida media, se incrementaron en un 15% en el estado de equilibrio después de una dosis de 50mg /kg cada 8 horas.

La exposición de Cefepime luego de una dosis de 50mg /kg endovenoso en pacientes pediátricos es comparable a la del adulto tratado con una dosis de 2 g intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de Cefepime luego de la inyección intramuscular de 50mg/kg fue de 82.3 (± 15) % en 8 pacientes.

POSOLOGIA

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Cefepime Pharmavial.

Cefepime Pharmavial puede ser administrado en infusión intravenosa o por inyección intramuscular.

La dosis y vía de administración varían en función de la gravedad y tipo de infección a tratar, la función renal y el estado general del paciente.

Se recomienda la vía intravenosa en infecciones graves, con potencial riesgo vital, en especial si existe la posibilidad de shock. **Adultos y niños con peso corporal > 40 Kg con función renal normal:**

Gravedad de la infección	Dosis y vía de administración	Intervalo de dosificación
Infecciones leves a moderadas	1 g por vía intravenosa. o intramuscular.	12h
Infecciones moderadas a graves de la piel y de los tejidos blandos	2 g por vía intravenosa.	12h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	12h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	8h
Infecciones urinarias (IU) leves a moderadas	500 mg a 1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Otras infecciones leves a moderadas (no IU)	1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	Cada 12 h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	Cada 8 h

MARCELA ZARATE
 Instituto Biológico Contemporáneo
 APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A
 Dr. ROBERTO TAMANAHAT
 DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2019-73372475-APN-DGAF/ANMAT
 FARMACEUTICO - M.P. 7711

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días; las infecciones más graves podrían requerir un tratamiento más prolongado. En el tratamiento empírico de la neutropenia febril, normalmente el tratamiento debe tener una duración mínima de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

En pacientes que pesen ≤ 40 kg se recomienda la posología infantil.

Posología en insuficiencia renal

En pacientes adultos con función renal leve o moderada, la dosis inicial de Cefepime Pharmavial será la misma que en pacientes con función renal normal, ajustando el esquema de mantenimiento según el clearance de creatinina medido en laboratorio o en su defecto calculado mediante la fórmula de Cockcroft & Gault o similar, cuando se disponga solo del valor de creatinina sérica.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada			
> 50	(Dosis habitual, no se requiere ajuste)			
	2 g c/ 8hs	2 g c/ 12hs	1 g c/ 12hs	500 mg c/ 12hs
30-50	2 g c/ 12hs	2 g c/ 24hs	1 g c/ 24hs	500 mg c/ 24hs
11-29	2 g c/ 24hs	1 g c/ 24hs	500 mg c/ 24hs	500 mg c/ 24hs
< 10	1 g c/ 24hs	500 mg c/ 24hs	250 mg c/ 24hs	250 mg c/ 24hs
Hemodiálisis*	500 mg c/ 24hs	500 mg c/ 24hs	500 mg c/ 24hs	500 mg c/ 24hs

* Los modelos farmacocinéticos indican que es necesario reducir la dosis en estos pacientes. En pacientes que reciben Cefepime y en hemodiálisis, la dosis es de 1 gramo como dosis de carga en el primer día de tratamiento seguida de 500 mg diarios para todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 gramo diario. En los días de diálisis, la Cefepime debe administrarse después de la diálisis. Cefepime se debe administrar a la misma hora todos los días, siempre que sea posible.

Pacientes con diálisis:

En pacientes sometidos a hemodiálisis, se eliminará aproximadamente el 68 % de la cantidad total de Cefepime presente en el organismo al principio de la diálisis durante una diálisis de 3 horas. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua, Cefepime podría administrarse a las mismas dosis que las recomendadas para pacientes con función renal normal, es decir, 500 mg, 1 g o 2 g, dependiendo de la gravedad de la infección, pero con un intervalo de 48 horas entre dosis.

Posología pediátrica

Niños con función renal normal: en niños la dosis habitual recomendada es:

- Neumonía, infección urinaria, infección cutánea y de las estructuras cutáneas:

Niños mayores de 2 meses y peso ≤ 40 kg: 50 mg/kg cada 12 horas durante 10 días; en infecciones más graves, observar el intervalo de 8 horas entre dosis.

- Septicemia, meningitis bacteriana y tratamiento empírico de la neutropenia febril:

Niños mayores de 2 meses y peso ≤ 40 kg: 50 mg/kg cada 8 horas durante 7 a 10 días.

La experiencia en niños menores de 2 meses es limitada. Aunque se obtuvo experiencia con la dosis de 50 mg/kg, los datos del modelo farmacocinético obtenidos en niños mayores de 2 meses sugieren que en niños de 1 a 2 meses puede considerarse el uso de una dosis de 30 mg/kg cada 12 u 8 horas. La administración de Cefepime en estos pacientes debe supervisarse atentamente.

En niños con un peso > 40 kg, se recomienda utilizar la dosis indicada para adultos. No exceder la dosis máxima recomendada para adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia con la vía intramuscular en niños es limitada.

Niños con insuficiencia renal: puesto que la excreción urinaria es la vía de eliminación principal de Cefepime, debe ajustarse la dosis en niños con insuficiencia renal. Una dosis de 50 mg/kg en niños de 2 meses a 12 años y una dosis de 30 mg/kg en niños de 1 a 2 meses son comparables a una dosis de 2 g en adultos. Se recomienda el mismo intervalo entre dosis o la misma reducción de la dosis que la indicada para adultos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con alteraciones hepáticas.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cefepime Pharmavial puede administrarse por vía endovenosa o intramuscular profunda, en un grupo muscular grande (ej. Cuadrante superoexterno del glúteo)

Para administrar por vía intravenosa directa, Cefepime Pharmavial se debe reconstituir con 5-10ml de agua estéril para inyección, dextrosa 5% o cloruro de sodio 0.9%. Se debe administrar lentamente o por infusión en un período entre 3 y 5 minutos.

Para administrar por vía intravenosa en infusión continua, luego de la reconstitución y dilución en una solución de infusión compatible, Cefepime Pharmavial deberá administrarse en un período de 30 minutos.

No deben añadirse soluciones de Cefepime Pharmavial a metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina y netilmicina debido a las posibles incompatibilidades físicas o químicas. No obstante, si está indicado un tratamiento con cualquiera de estas Cefepime Pharmavial, debe administrarse por separado.

Para administración intramuscular, Cefepime Pharmavial, deberá ser reconstituido con agua estéril para inyección o solución de sodio 0.9%, dextrosa 5%, agua bacteriostática (con Parabeno o benzil alcohol) o solución de lidocaína 0.5% o 1%.

En la siguiente tabla, se resumen las recomendaciones para la preparación de soluciones de Cefepime Pharmavial

	Cantidad de diluyente a agregar (ml)	Volumen disponible aproximado (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
Inyección IV directa 1g	10	11.3	88.5
Inyección IV directa 2g	10	12.5	160
Frasco 100ml Infusión IV continua 1g	50 / 100	50 / 100	20 / 10
Frasco 100ml Infusión IV continua 2g	50 / 100	50 / 100	40 / 20
Inyección IM 1g	2.4	3.6	280

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones entre 1 y 40 mg/ml con las siguientes soluciones: cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5% y 10%, Lactato de sodio 1/6M y Ringer Lactato.

Estas soluciones son estables por 24hs a temperatura ambiente y 7 días bajo refrigeración.

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones de 4mg/ml con soluciones de cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5% cuando se les agrega heparina (10 – 50 unidades/ml), Cloruro de potasio (10 – 40 mEq/L) y teofilina (0.8mg/ml en dextrosa 5%).

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones de 40mg/ml con amikacina (6mg/ml).

Las diluciones de Cefepime Pharmavial para uso intramuscular con agua bacteriostática con parabeno o alcohol bencílico, lidocaína 0.5% o 1%, son estables por 24hs a temperatura ambiente o 7 día en forma refrigerada.

CONTRAINDICACIONES

Cefepime Pharmavial esta contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación, las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales al igual que con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos.

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepime debe realizarse previamente una cuidadosa investigación, con el fin de determinar si el paciente ha tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a Cefepime, beta-lactámicos u otras medicaciones.

Cefepime debe administrarse con precaución en pacientes con historial de asma o diátesis alérgica. Durante la primera administración se debe monitorizar estrechamente al paciente. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren epinefrina y otro tratamiento adyuvante.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de Cefepime debe ajustarse, para compensar la eliminación renal más lenta. Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas del antibiótico altas y prolongadas a las dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u en otras condiciones que puedan comprometer la función renal, debe reducirse la dosis de mantenimiento de Cefepime cuando se administra a estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de disfunción renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes de la misma. (ver sección POSOLOGIA).

Durante la etapa de post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas graves: encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal. La mayoría de los casos, se dieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de Cefepime superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron tras la interrupción de Cefepime y/o tras hemodiálisis, sin embargo, algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida Cefepime, cuya gravedad varía desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa potencialmente mortal. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes con diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica precisa, como los casos de DACD que se han notificado hasta 2 meses después de la administración de antibióticos. Si se sospecha o se confirma DACD, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento continuado con antibióticos que no vayan dirigidos contra *C. difficile*.

Los antibióticos deben ser administrados con precaución en pacientes que han demostrado alguna forma de alergia, en particular a medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica a Cefepime, interrumpa el medicamento y aplique el tratamiento apropiado.

Como con otros antibióticos, el uso de Cefepime puede dar lugar a desarrollar microorganismos resistentes. Si durante el tratamiento aparece superinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Se sabe que Cefepime es sustancialmente excretada por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal deteriorada, debe tenerse cuidado en la selección de dosis y debe monitorizarse la función renal. Eventos adversos graves, incluyendo encefalopatía reversible (pérdida de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo condiciones no epilépticas) o insuficiencia renal han ocurrido en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que recibieron la dosis habitual de Cefepime.

Interferencia con los análisis de sangre

En pacientes tratados con Cefepime dos veces al día ha sido descrito una prueba de Coombs positivo, sin evidencia de hemólisis. Los antibacterianos cefalosporínicos pueden producir una reacción falso-positivo de glucosa en orina con análisis por reducción de cobre (solución de Benedict o Fehling o con comprimidos Clinitest) pero no con análisis basados en enzimas (Clinochem o Clinochem) para glucosuria. Por ello se recomienda usar análisis de glucosa basados en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSERCIÓN DEL C.I.C.E. CONTEMPORÁNEO S.A.
RODRIGO TAMAYO
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda supervisar la función renal si se administran otros fármacos con potencial nefrotóxico (es decir, aminoglucósidos y diuréticos potentes) durante el tratamiento con Cefepime.

Las cefalosporinas podrían potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos.

El tratamiento concomitante con antibióticos bacteriostáticos puede interferir con la actividad de los antibióticos beta-lactámicos.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar carcinogénesis, estudios *in vitro* e *in vivo*, no demostraron genotoxicidad asociado a Cefepime.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Estudios reproductivos en ratas no demostraron deterioro de la fertilidad ni daño fetal con Cefepime. Sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no son siempre extrapolables a los humanos, Cefepime Pharmavial, solo debería usarse durante el embarazo, cuando los beneficios superasen el potencial riesgo.

Si bien no hay información sobre el uso de Cefepime durante la lactancia, se ha demostrado que la excreción en la leche materna es muy baja. Ocasionalmente, se han descritos casos de disbacteriosis, asociado a diarrea o muguet, en lactantes de madres tratadas con cefalosporinas.

USO EN PEDIATRÍA

Los datos de utilización de Cefepime en la población pediátrica de menores de 2 meses son escasos. La eficacia y seguridad de Cefepime en este grupo etario no han sido establecidas.

USO EN GERIATRÍA

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes mayores con función renal normal.

USO EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL

Cefepime no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que el principal mecanismo de eliminación es la excreción renal. Por este motivo, los pacientes con alteración en la función renal y deterioro del clearance de creatinina, deben recibir una posología ajustada al mismo (Ver POSOLOGÍA)

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos (N = 5598), las reacciones adversas más habituales fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Las siguientes reacciones adversas se indican como definitiva, probable o posiblemente relacionada con Cefepime.

Las frecuencias de reacciones adversas indicadas a continuación, comunicadas durante la experiencia clínica o la vigilancia poscomercialización, se definen empleando la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación según órgano-sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica, angioedema
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
	Raras	Convulsiones, status epiléptico no convulsivo, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la conciencia, mioclonía

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis en el lugar de inyección
	Raras	Vasodilatación
	Frecuencia no conocida	Hemorragia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Enfermedad gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis tóxico-epidérmica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de urea en sangre, aumento de creatinina
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal, nefropatía tóxica*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Fiebre, inflamación en el lugar de inyección
	Raras	Temblores
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Prueba de Coombs positiva
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubinemia Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina
	Poco frecuentes	Falso positivo para glucosuria*
* Reacciones adversas que generalmente se aceptan como efectos secundarios de clase		

SOBREDOSIS:

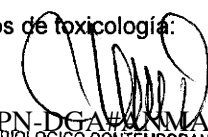
En caso de sobredosis severa (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal) el procedimiento de hemodiálisis puede ayudar a remover Cefepime del Organismo. La diálisis peritoneal no resultó eficaz. Se observó sobredosis en pacientes con insuficiencia renal que recibían elevadas dosis de Cefepime Pharmavial.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología:

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

Hospital P. de Elizalde: (011) 4300-2115


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO


IF-2019-73372475-APN-DGAP-CRMAT
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Hospital Fernández: (011) 4801-5555

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

PRESENTACIÓN

Envases por 1, 25, 50 y 100 frasco ampolla de 1 g y 2 g; siendo los tres últimos de uso Hospitalario Exclusivo

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 52.481

Instituto Biológico Contemporáneo S. A.

Gral. Martín Rodríguez 4085-Ituzaingo – Pcia. de Buenos Aires

Dirección Técnica: Roberto Tamanaha - Farmacéutico

Fecha de última revisión: 02/08/2019

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-72948265 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:42 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:43 -03'00'

CEFEPIME PHARMAVIAL
CEFEPIME CLORHIDRATO 1,0g y 2,0g

Polvo para Inyectable para reconstituir vía IM o IV

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada frasco ampolla de 1,0g contiene:

Cefepime (como Clorhidrato) 1,000g
L-Arginina..... 0,725g

Cada frasco ampolla de 2,0g contiene:

Cefepime (como Clorhidrato) 2,000g
L-Arginina..... 1,450g

Cefepime Pharmavial es una mezcla de Clorhidrato de Cefepime y L-Arginina. La L-Arginina, a una concentración de 725mg/g de Cefepime se adiciona para controlar el pH de la solución reconstituida entre 4.0 – 6.0. La solución reconstituida de Cefepime Pharmavial, puede variar de incolora a color ámbar.

ACCION TERAPÉUTICA

Cefepime Pharmavial (Clorhidrato de Cefepime para inyección) es un antibiótico cefalosporínico de cuarta generación, de amplio espectro para la administración intravenosa o intramuscular.

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Cefepime Pharmavial para las indicaciones que se detallan a continuación:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía.
- Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, incluyendo pielonefritis.
- Infecciones de la piel y sus anexos.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar.
- Infecciones ginecológicas.
- Tratamiento empírico del paciente neutropénico febril.

PROPIEADES FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación, con acción bactericida que posee un espectro de actividad contra una amplia gama de gérmenes GRAM positivos y GRAM negativos, incluyendo muchas cepas resistentes a aminoglucósidos y a las cefalosporinas de tercera generación como la Ceftazidima. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo principalmente en la fase final de la síntesis del peptidoglicano. Cefepime es altamente resistente a la hidrólisis por la mayoría de las beta-lactamasas; asimismo posee una baja afinidad por beta-lactamasas cromosómicas. Además, posee una rápida penetración en bacterias GRAM negativas. La relación CBM/CIM fue < 2 para más del 80% de todos los gérmenes aislados. El sinergismo con los aminoglucósidos ha sido demostrado *in vitro* primariamente en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Cefepime ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios GRAM positivos

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas). Otros *Staphylococcus* incluyendo *S. hominis*, *S. saprophyticus*. *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Estreptococo del grupo E), *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus beta-hemolíticos* (Grupos C, G, F y S), *S. bovis* (Grupo D) y *S. viridans*.

Nota: La mayoría de los Enterococos (Ej. *E. faecalis*) y *Staphylococcus* metilino resistentes, son resistentes a las cefalosporinas incluyendo Cefepime.

Aerobios GRAM negativos

Pseudomonas spp. Incluyendo *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*. *Escherichia coli*. *Klebsiella* spp, incluyendo *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*. *Enterobacter* spp., incluyendo *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*. *Proteus* spp. Incluyendo *P. mirabilis*, *P. vulgaris*. *Acinetobacter calcoaceticus* (sub especie *anitratus* e *iwofii*). *Aeromonas hydrophila*. *Capnocytophaga* spp. *Citrobacter* spp. Incluyendo *C. diversus* y *C. freundii*. *Campylobacter jejuni*. *Gardnerella vaginalis*. *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Haemophilus alvei*. *Legionella* spp. *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoea* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *Neisseria meningitidis*, *Providencia* spp. Incluyendo *P. rettgeri* y *Providencia stuartii*. *Shigella* spp. *Yersinia enterocolitica*. *Serratia* incluyendo *S. marcescens*, *S. liquefaciens*. *Shigella* spp. *Yersinia enterocolitica*.

Nota: Cefepime es inactivo contra varias cepas de *Xanthomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*)

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
FARMACEUTICO - M.P. 7711
DIRECTOR DE CALIDAD
2019-73372475-APN-DECA-DMAT

Anaerobios

Bacteroides spp. Incluyendo *B. melaninogenicus* y otros Bacteroides orales. *Clostridium perfringens*. *Mobiluncus* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Veilonella* spp.

Nota: Cefepime es inactivo contra *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

Test de Susceptibilidad

Los resultados de laboratorio informado con monodiscos conteniendo 30 mcg de Cefepime deben interpretarse según la siguiente tabla:

Diámetro del Halo (mm)	Interpretación
≥ 18	Susceptible (S)
15 – 17	Intermedio (I)
≤ 14	Resistente (R)

Técnica de dilución

Utilizando técnicas estándar de dilución, la CIM obtenidas deben interpretarse de la siguiente forma

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 8	Susceptible (S)
16	Intermedio (I)
≥ 32	Resistente (R)

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia a bacterias de la Cefepime puede depender de uno o varios mecanismos:

- Hidrólisis de betalactamasas. Cefepime es estable frente a la mayoría de las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas, pero puede ser hidrolizada por ciertas betalactamasas de amplio espectro que están presentes sobre todo en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y por enzimas cromosómicas.
- Afinidad reducida de las proteínas ligadoras de penicilina (PLP) a Cefepime. Resistencia desarrollada a *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos provocada por mutación de PLP; resistencia de estafilococos a metilina causada por la producción de PLP adicionales con afinidad reducida a Cefepime.
- Membrana exterior no penetrable.
- Bombas de expulsión activa de fármaco.

Puede existir simultáneamente más de un mecanismo de resistencia en cada pared celular. En función de los mecanismos presentes, podría existir resistencia cruzada a varios o todos los demás betalactámicos y/u otros antibióticos.

Durante el tratamiento, podría desarrollarse resistencia a las siguientes especies: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (especialmente aeruginosa), *Morganella* y *Serratia*.

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas promedio de Cefepime, observadas en voluntarios sanos a diferentes tiempos, luego de una infusión de 30 minutos de 500mg, 1g y 2g se resumen en la tabla 1.

Cefepime es absorbido rápidamente, luego de la inyección intramuscular. Las concentraciones promedio a diferentes tiempos luego de la administración intramuscular, se resumen en la tabla 1.

La unión a proteínas es del 20% con un volumen de distribución en el estado de equilibrio de aproximadamente 18 L. Las concentraciones de Cefepime alcanzada en diferentes fluidos y tejidos se resumen en la tabla 2.

La vida media de eliminación de Cefepime es de aproximadamente 2 hs, y la disponibilidad no varía con respecto a la dosis en un rango de 250mg a 2g. No existe evidencia de acumulación en sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada 8 hs por un periodo de 9 días. El clearance corporal total de Cefepime promedio es de 120 ml/min. El clearance renal promedio de Cefepime es de 110 ml/min, demostrando que la droga es eliminada casi exclusivamente por mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular. La recuperación urinaria de Cefepime representa el 85% de la dosis, determinando una alta concentración del fármaco en la orina.

Si bien el área bajo la curva es mayor y el clearance renal más lento, en voluntarios mayores de 65 años que recibieron 1g IV de Cefepime, comparado con el de voluntarios sanos más jóvenes, no se recomienda el ajuste posológico en pacientes de este grupo etario con función renal normal.

La farmacocinética de Cefepime, no se altera en pacientes con deterioro de la función hepática que recibieron 1g IV. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en el caso de insuficiencia hepática.

Estudios en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, han demostrado prolongación de la vida media de eliminación en esta población. Existe una relación lineal entre el clearance corporal total y el clearance de creatinina, en pacientes con función renal anormal, la cual sirve de base para los ajustes posológicos correspondientes en este grupo. La vida media promedio en pacientes con severo deterioro de la función renal que requiere diálisis es de 13 horas para la hemodiálisis y 19 horas para la diálisis peritoneal ambulatoria continua.


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

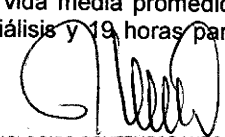

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
IF-2019-73372475-APN/DGAT/INMAT
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

TABLA 1. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS DE CEFEPIME (mcg/ml)

Dosis de Cefepime	0.5 hs	1 hs	2 hs	4 hs	8 hs	12 hs
500mg IV	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1g IV	78.2	44.5	24.3	10.5	2.4	0.6
2g IV	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1
500mg 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
2g IM	36.1	49.9	51.3	31.5	8.7	2.3

TABLA 2. CONCENTRACIONES MEDIAS DE CEFEPIME EN VARIOS FLUIDOS Y TEJIDOS (mcg/ml)

Tejido o Fluido corporal	Dosis IV	Tiempo promedio de muestreo post-dosis (horas)	Concentración media
Urinaria	500mg	0.4	292
	1g	0.4	926
	2g	0.4	3120
Bilis	2g	9.4	17.8
Líquido peritoneal	2g	4.4	18.3
Líquido de ampolla	2g	1.5	81.4
Mucosa bronquial	2g	4.8	24.1
Espuito	2g	1.0	7.4
Próstata	2g	1.0	31.5
Apéndice	2g	5.7	5.2
Vesícula Biliar	2g	8.9	11.9

FARMACOCINÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La farmacocinética de Cefepime ha sido evaluada en pacientes pediátricos de 2 meses a 11 años, siguiendo dosis únicas y múltiples en esquemas de 8hs (n=29) y 12hs (n=13).

Luego de la inyección de una dosis única endovenosa, el clearance corporal total y el volumen de distribución en el estado de equilibrio fueron en promedio 3.3 (±1) ml/min/kg y 0.3 (± 0.1) L/kg, respectivamente. La recuperación urinaria de Cefepime inalterado fue de 60.4 (± 30.4) % de la dosis administrada y el clearance renal promedio fue 2 (±1.1) mL/min/kg. No hubo efectos significativos de la edad o el sexo (25 varones vs 17 mujeres) en el clearance corporal total o volumen de distribución corregido por peso. No se observó acumulación de Cefepime en dosis de 50mg por Kg cada 12 hs (n=13), mientras que la concentración máxima, área bajo la curva y vida media, se incrementaron en un 15% en el estado de equilibrio después de una dosis de 50mg /kg cada 8 horas.

La exposición de Cefepime luego de una dosis de 50mg /kg endovenoso en pacientes pediátricos es comparable a la del adulto tratado con una dosis de 2 g intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de Cefepime luego de la inyección intramuscular de 50mg/kg fue de 82.3 (± 15) % en 8 pacientes.

POSOLOGIA

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Cefepime Pharmavial.

Cefepime Pharmavial puede ser administrado en infusión intravenosa o por inyección intramuscular.

La dosis y vía de administración varían en función de la gravedad y tipo de infección a tratar, la función renal y el estado general del paciente.

Se recomienda la vía intravenosa en infecciones graves, con potencial riesgo vital, en especial si existe la posibilidad de shock. **Adultos y niños con peso corporal > 40 Kg con función renal normal:**

Gravedad de la infección	Dosis y vía de administración	Intervalo de dosificación
Infecciones leves a moderadas	1 g por vía intravenosa. o intramuscular.	12h
Infecciones moderadas a graves de la piel y de los tejidos blandos	2 g por vía intravenosa.	12h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	12h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	8h
Infecciones urinarias (IU) leves a moderadas	500 mg a 1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Otras infecciones leves a moderadas (no IU)	1 g por vía intravenosa o intramuscular	Cada 12 h
Infecciones graves	2 g por vía intravenosa	Cada 12 h
Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales	2 g por vía intravenosa	Cada 8 h

MARCELA ZARATE
 Instituto Biológico Contemporáneo
 APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A
 Dr. ROBERTO TAMANAHAT
 DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2019-73372475-APN-DGAF/ANMAT
 FARMACEUTICO - M.P. 7711

En la siguiente tabla, se resumen las recomendaciones para la preparación de soluciones de Cefepime Pharmavial

	Cantidad de diluyente a agregar (ml)	Volumen disponible aproximado (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
Inyección IV directa 1g	10	11.3	88.5
Inyección IV directa 2g	10	12.5	160
Frasco 100ml Infusión IV continua 1g	50 / 100	50 / 100	20 / 10
Frasco 100ml Infusión IV continua 2g	50 / 100	50 / 100	40 / 20
Inyección IM 1g	2.4	3.6	280

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones entre 1 y 40 mg/ml con las siguientes soluciones: cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5% y 10%, Lactato de sodio 1/6M y Ringer Lactato.

Estas soluciones son estables por 24hs a temperatura ambiente y 7 días bajo refrigeración.

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones de 4mg/ml con soluciones de cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5% cuando se les agrega heparina (10 – 50 unidades/ml), Cloruro de potasio (10 – 40 mEq/L) y teofilina (0.8mg/ml en dextrosa 5%).

Cefepime Pharmavial es compatible a concentraciones de 40mg/ml con amikacina (6mg/ml).

Las diluciones de Cefepime Pharmavial para uso intramuscular con agua bacteriostática con parabeno o alcohol bencílico, lidocaína 0.5% o 1%, son estables por 24hs a temperatura ambiente o 7 día en forma refrigerada.

CONTRAINDICACIONES

Cefepime Pharmavial esta contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación, las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales al igual que con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos.

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepime debe realizarse previamente una cuidadosa investigación, con el fin de determinar si el paciente ha tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a Cefepime, beta-lactámicos u otras medicaciones.

Cefepime debe administrarse con precaución en pacientes con historial de asma o diátesis alérgica. Durante la primera administración se debe monitorizar estrechamente al paciente. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren epinefrina y otro tratamiento adyuvante.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de Cefepime debe ajustarse, para compensar la eliminación renal más lenta. Debido a que pueden aparecer concentraciones séricas del antibiótico altas y prolongadas a las dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u en otras condiciones que puedan comprometer la función renal, debe reducirse la dosis de mantenimiento de Cefepime cuando se administra a estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de disfunción renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes de la misma. (ver sección POSOLOGIA).

Durante la etapa de post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas graves: encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal. La mayoría de los casos, se dieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de Cefepime superiores a las recomendadas.

En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron tras la interrupción de Cefepime y/o tras hemodiálisis, sin embargo, algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida Cefepime, cuya gravedad varía desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa potencialmente mortal. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes con diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica precisa, como los casos de DACD que se han notificado hasta 2 meses después de la administración de antibióticos. Si se sospecha o se confirma DACD, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento continuado con antibióticos que no vayan dirigidos contra *C. difficile*.

Los antibióticos deben ser administrados con precaución en pacientes que han demostrado alguna forma de alergia, en particular a medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica a Cefepime, interrumpa el medicamento y aplique el tratamiento apropiado.

Como con otros antibióticos, el uso de Cefepime puede dar lugar a desarrollar microorganismos resistentes. Si durante el tratamiento aparece superinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Se sabe que Cefepime es sustancialmente excretada por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal deteriorada, debe tenerse cuidado en la selección de dosis y debe monitorizarse la función renal. Eventos adversos graves, incluyendo encefalopatía reversible (pérdida de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo condiciones no epilépticas) o insuficiencia renal han ocurrido en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que recibieron la dosis habitual de Cefepime.

Interferencia con los análisis de sangre

En pacientes tratados con Cefepime dos veces al día ha sido descrito una prueba de Coombs positivo, sin evidencia de hemólisis. Los antibacterianos cefalosporínicos pueden producir una reacción falso-positivo de glucosa en orina con análisis por reducción de cobre (solución de Benedict o Fehling o con comprimidos Clinitest) pero no con análisis basados en enzimas (Clinochem o Clinochem) para glucosuria. Por ello se recomienda usar análisis de glucosa basados en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSERCIÓN DEL C.O.C. CONTEMPORÁNEO S.A.
RODRIGO TAMAYO
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda supervisar la función renal si se administran otros fármacos con potencial nefrotóxico (es decir, aminoglucósidos y diuréticos potentes) durante el tratamiento con Cefepime.

Las cefalosporinas podrían potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos.

El tratamiento concomitante con antibióticos bacteriostáticos puede interferir con la actividad de los antibióticos beta-lactámicos.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar carcinogénesis, estudios *in vitro* e *in vivo*, no demostraron genotoxicidad asociado a Cefepime.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Estudios reproductivos en ratas no demostraron deterioro de la fertilidad ni daño fetal con Cefepime. Sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no son siempre extrapolables a los humanos, Cefepime Pharmavial, solo debería usarse durante el embarazo, cuando los beneficios superasen el potencial riesgo.

Si bien no hay información sobre el uso de Cefepime durante la lactancia, se ha demostrado que la excreción en la leche materna es muy baja. Ocasionalmente, se han descritos casos de disbacteriosis, asociado a diarrea o muguet, en lactantes de madres tratadas con cefalosporinas.

USO EN PEDIATRÍA

Los datos de utilización de Cefepime en la población pediátrica de menores de 2 meses son escasos. La eficacia y seguridad de Cefepime en este grupo etario no han sido establecidas.

USO EN GERIATRÍA

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes mayores con función renal normal.

USO EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL

Cefepime no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que el principal mecanismo de eliminación es la excreción renal. Por este motivo, los pacientes con alteración en la función renal y deterioro del clearance de creatinina, deben recibir una posología ajustada al mismo (Ver POSOLOGÍA)

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos (N = 5598), las reacciones adversas más habituales fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Las siguientes reacciones adversas se indican como definitiva, probable o posiblemente relacionada con Cefepime.

Las frecuencias de reacciones adversas indicadas a continuación, comunicadas durante la experiencia clínica o la vigilancia poscomercialización, se definen empleando la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación según órgano-sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral, infección vaginal
	Raras	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica, angioedema
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
	Raras	Convulsiones, status epiléptico no convulsivo, parestesia, disgeusia, mareos
	Frecuencia no conocida	Coma, estupor, encefalopatía, alteración de la conciencia, mioclonía

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis en el lugar de inyección
	Raras	Vasodilatación
	Frecuencia no conocida	Hemorragia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, náuseas, vómitos
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
	Frecuencia no conocida	Enfermedad gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis tóxico-epidérmica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de urea en sangre, aumento de creatinina
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal, nefropatía tóxica*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Fiebre, inflamación en el lugar de inyección
	Raras	Temblores
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Prueba de Coombs positiva
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubinemia Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina
	Poco frecuentes	Falso positivo para glucosuria*
* Reacciones adversas que generalmente se aceptan como efectos secundarios de clase		

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis severa (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal) el procedimiento de hemodiálisis puede ayudar a remover Cefepime del Organismo. La diálisis peritoneal no resultó eficaz. Se observó sobredosis en pacientes con insuficiencia renal que recibían elevadas dosis de Cefepime Pharmavial.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología:

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

Hospital P. de Elizalde: (011) 4300-2115


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

IF-2019-73372475-APN-DGAP-SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Hospital Fernández: (011) 4801-5555

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

PRESENTACIÓN

Envases por 1, 25, 50 y 100 frasco ampolla de 1 g y 2 g; siendo los tres últimos de uso Hospitalario Exclusivo

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 52.481

Instituto Biológico Contemporáneo S. A.

Gral. Martín Rodríguez 4085-Ituzaingo – Pcia. de Buenos Aires

Dirección Técnica: Roberto Tamanaha - Farmacéutico

Fecha de última revisión: 02/08/2019

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-72948265 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:42 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 08:17:43 -03'00'