

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Cefepime Richet® 1g
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV, IM.
<b>Fortaleza:</b>	1g/ bulbo
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco ampolla de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS RICHET S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS RICHET S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-067-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de abril de 2004
<b>Composición:</b>	
Cada frasco ampolla contiene:	
cefepima* (como clorhidrato) *en premezcla con arginina	1,0 g
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Cefepime está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes susceptibles en:

Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía.

Infecciones del tracto urinario, complicadas, (incluyendo pielonefritis), y no complicadas.  
Infecciones de la piel y anexos.

Infecciones abdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar.

Infecciones ginecológicas.

Tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

### Contraindicaciones:

Cefepime está contraindicado en pacientes que han demostrado reacciones de hipersensibilidad a cualquier integrante de la formulación, los antibióticos del grupo de las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos.

### Precauciones:

Se debe realizar un interrogatorio minucioso para determinar si los pacientes han tenido reacciones previas de hipersensibilidad a Cefepime, cefalosporinas, penicilina u otros antibióticos beta-lactámicos.

Si se producen reacciones adversas, debe suspenderse el medicamento.

Los antibióticos deben administrarse con precaución a personas que padecen alguna forma de alergia, especialmente a los fármacos.

Se ha observado colitis pseudomembranosa con virtualmente todos los antibióticos de amplio espectro, por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea en asociación con el uso de antibióticos.

Los casos leves de colitis pueden responder a la suspensión de la medicación, los casos moderados a severos pueden requerir además tratamientos específicos.

Como con otros antibióticos puede producirse una proliferación de organismos no susceptibles. Si aparece sobreinfección durante el tratamiento se deben tomar las medidas apropiadas.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:**

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico, los ensayos "in vitro" e "in vivo" para genotoxicidad han demostrado que Cefepime no es genotóxico.

Los ensayos estándar de medición de la fertilidad en ratas no muestran deterioro de la fertilidad.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

Cefepime es en general bien tolerado. La incidencia de efectos adversos asociados con la administración de Cefepime fue baja en los ensayos clínicos.

Los efectos adversos más comunes fueron diarrea (2,4%); erupción cutánea (2,1%), náuseas (2%), vómitos (1,5%).

Las siguientes reacciones adversas se presentaron en el 0,2% a 1%:

Hipersensibilidad: prurito, fiebre y urticaria.

Gastrointestinales: constipación, dolor torácico, taquicardia.

Respiratorios: tos, dolor de garganta.

Sistema Nervioso Central: mareos, insomnio, dolor, parestesia, ansiedad.

Otros: Astenia, transpiración, candidiasis oral, edema.

Con una incidencia menor del 0,1% se presentaron:

Anafilaxia, temblores, escalofríos, úlceras bucales, colitis pseudomembranosa, confusión, nerviosidad, hipertensión, prurito urogenital, hipotensión, vaginitis candidiásica, infección urogenital, úlcera duodenal con hemorragia, cianosis, agitación, delirio, asma y eritema.

La administración intravenosa produjo 3,4% de reacciones locales (flebitis e inflamación en el sitio de inyección), mientras que la inyección intramuscular fue bien tolerada (1% de dolor e inflamación en el sitio de inyección).

**Alteraciones de los indicadores hemoquímicos:**

Durante los ensayos clínicos se observaron, con una incidencia < 2% elevaciones transitorias de la alanina aminotransferasa (ALAT), 2,8%, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, eosinofilia, prolongación del tiempo de protrombina y test de Coombs positivo (15,3%). Se observaron elevaciones transitorias de la urea en sangre, nitrógeno ureico en sangre y/o creatinina sérica (< 0,5%). También se observaron, en forma transitoria, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia (< 0,5%).

Con otros antibióticos del grupo de las cefalosporinas, se observaron: urticaria, síndrome de Steven–Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, disfunción renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, temblores, disfunción hepática incluyendo colestasis y test falso positivo para glucosa urinaria.

**Posología y método de administración:**

La dosis usual en adultos es de 1 a 2 g cada 12 horas por vía intravenosa o intramuscular. La dosis y la vía de administración pueden cambiarse de acuerdo a la susceptibilidad del germen causal, la severidad de la infección y la función renal del paciente.

La duración promedio del tratamiento es de 7 a 10 días, pero las infecciones más severas pueden requerir tratamientos más prolongados.

Se sugiere el siguiente esquema posológico:

Infecciones urinarias leves a moderadas	0,5 – 1g IM – IV	cada 12 horas
Otras infecciones leves a moderadas	1 g IM -IV	cada 12 horas
Infecciones severas	2g IV	cada 12 horas
Infecciones muy severas o que amenazan la vida	2g IV	cada 8 horas

Dosis máxima: 90 mg / kg / día

Dosis mínima: 15 mg / kg / día

Función hepática deteriorada:

No es necesario ajustar la dosis en presencia de función hepática deteriorada.

Función renal deteriorada:

En casos de función renal deteriorada, con clearance de creatinina < 30 ml / minuto, la dosis inicial será la misma que para pacientes con función renal normal. La dosis de mantenimiento debe ajustarse para compensar la eliminación renal enlentecida.

Clearance de Creatinina (ml/min)	Esquema posológico normal recomendado:		
	2g c/8hs	2g c/12hs	1g c/12hs
> 30	Dosis usual, no necesita ajuste		
11 - 30	1g c/12hs	1g c/24hs	0,5g c/24hs
≤ 10	1g c/24hs	0,5g c/24hs	0,25g c/24hs

Cuando solo se dispone del dato de creatinina sérica puede utilizarse la ecuación de Crockroft y Gault para estimar el clearance de creatinina:

Hombres:

$$\text{Clearance de creatinina (ml / min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg /dl)}}$$

Mujeres: x 0,85

En pacientes sometidos a diálisis, aproximadamente el 68% del total de cefepime presente en el organismo al comienzo de la diálisis se elimina en un período de 3 horas. Se debe repetir una dosis igual a la inicial cada vez que se complete una sesión de diálisis.

Cuando se utiliza diálisis peritoneal se pueden utilizar las dosis normalmente recomendadas: 0,5 g; 1 g o 2 g, dependiendo de la severidad de la infección, a intervalos de 48 hs entre dosis y dosis.

Puede administrarse por vía intravenosa o por inyección intramuscular profunda en un grupo muscular grande (cuadrante superior externo del glúteo).

En pacientes con infección severa o que amenaza la vida, se prefiere la vía intravenosa, particularmente si hay probabilidad de shock.

Para administrar por vía intravenosa directa se reconstituye con 5 ml a 10 ml de agua destilada estéril para inyección, dextrosa 5% para inyección o cloruro de sodio 0,9%. Se administrará lentamente o por tubuladura cuando el paciente recibe una infusión compatible, dentro de la vena, por un período de 3 a 5 minutos.

Para infusión intravenosa se reconstituye de la misma manera, y se agrega una cantidad apropiada de la solución en un frasco con solución intravenosa compatible.

Para administración intramuscular debe reconstituirse con agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9%, solución de dextrosa 5% o agua bacteriostática para inyección con parabeno o benzil alcohol. Puede reconstituirse con solución de clorhidrato de lidocaína al 0,5% o al 1%, pero usualmente no es necesario ya que no causa dolor o éste es muy débil, cuando se lo administra por vía IM.

Compatibilidad y estabilidad:

IV: Cefepime Richet® (en concentraciones entre 1 y 40 mg/ml) con uno de los siguientes fluidos: cloruro de sodio al 0.9%; dextrosa 5% y al 10%; lactato de sodio M/6; solución Ringer lactato. Estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente o 7 días bajo refrigeración (2° a 8°).

IM: Cefepime Richet® reconstituido como se indica en la tabla 7, es estable por 24 horas a temperatura ambiente o 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% o al 1,0%.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las soluciones de Cefepime, como la mayoría de los antibióticos betalactámicos no deben agregarse a soluciones de Gentamicina, por el potencial de interacciones. Sin embargo, si se indica terapia concomitante de ambos, puede administrarse cada antibiótico separadamente al paciente.

Las drogas de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas antes de la administración.

Como otras cefalosporinas, Cefepime puede oscurecerse durante el almacenamiento, sin que se afecte la potencia del producto.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Efectos sobre embarazo:

Los estudios de reproducción en ratones y ratas no muestran evidencias de deterioro en la fertilidad o daño fetal. Sin embargo, no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son

predictivos de la respuesta humana, solo se utilizará Cefepime durante el embarazo si esto es claramente necesario.

Lactancia:

El Cefepime se excreta en la leche humana, aunque a concentraciones muy bajas. Debe tenerse en cuenta antes de administrar la droga a mujeres que amamanten.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han reportado.

**Sobredosis:**

En casos de sobredosis, especialmente en pacientes con compromiso de la función renal, puede utilizarse diálisis, preferentemente diálisis peritoneal.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Antibiótico. (Bactericida de amplio espectro de actividad contra una amplia gama de gérmenes Gram positivos y Gram negativos, incluyendo muchas cepas resistentes a los aminoglucósidos y a las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftazidima.

La acción bactericida se basa en su capacidad de alcanzar y unirse a proteínas ubicadas en las membranas citoplasmáticas bacterianas, inhibiendo la síntesis de los septos bacterianos y de la pared celular, probablemente por acilación de las transpeptidasas unidas a las membranas. Esto previene el entrecruzamiento de las cadenas de peptoglicanos, necesario para la rigidez y fortaleza de la pared celular bacteriana. También se inhiben la división y el crecimiento y frecuentemente se produce la lisis y elongación de las bacterias susceptibles. Las bacterias más susceptibles son las que se dividen rápidamente.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La siguiente tabla muestra las concentraciones plasmáticas promedio, expresadas en mcg/ml observadas en hombres sanos después de una infusión de 0,5 g; 1,0 g y 2.0g administrada durante 30 minutos:

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

La siguiente tabla muestra las concentraciones medias alcanzadas en fluidos y tejidos corporales, expresadas en mcg / ml:

Tejido o fluido	Dosis	Tiempo promedio de toma de muestra	Concentración media
Urinaria	0,500 g	0,4	292
Urinaria	1,00 g	0,4	926
Urinaria	2,00 g	0,4	3.120
Bilis	2,00 g	9,4	17,8
Fluido peritoneal	2,00 g	4,4	18,3
Líquido de ampolla	2,00 g	1,5	81,4
Mucosa bronquial	2,00 g	4,8	24,1
Esputo	2,00 g	1,0	7,4
Próstata	2,00 g	1,0	31,5
Apéndice	2,00 g	5,7	5,2
Vesícula biliar	2,00 g	8,9	11,9

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 0,250 g a 2,00 g.

No existe evidencia de acumulación en sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 2,0 g por vía intravenosa cada 8 hs durante un período de 9 días.

El aclaramiento corporal total de cefepime promedio es de 120 ml / min; el aclaramiento renal promedio es de 110 ml / min, lo cual demuestra 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, lo que determina una alta concentración del antibiótico en orina.

La unión a proteínas séricas es menor del 19% y es independiente de la concentración sérica.

Aunque el área bajo la curva es mayor y el aclaramiento renal es más lento en voluntarios sanos mayores de 65 años cuando se los compara con los datos obtenidos en voluntarios sanos más jóvenes, no es necesario realizar ajustes posológicos.

La farmacocinética de la droga no se modifica en un grado de significancia clínica en los pacientes con fibrosis quística.

Tampoco se altera en pacientes con deterioro de la función hepática que recibieron 1,0 g por vía intravenosa, por lo que no es necesario modificar la dosis en este tipo de pacientes.

Pacientes con diversos grados de insuficiencia renal mostraron una prolongación en la vida media de eliminación.

En pacientes con función renal anormal existe una relación lineal entre el aclaramiento corporal total y el aclaramiento de creatinina, el que se utiliza para calcular los ajustes posológicos. La vida media promedio en pacientes con severo deterioro de la función renal que requieren diálisis peritoneal ambulatoria continúa.

#### Microbiología:

Cefepime es un agente bactericida que posee un amplio espectro de actividad contra una amplia gama de gérmenes Gram Positivos y Gram Negativos, incluyendo muchas cepas resistentes a los aminoglucósidos y alas cefalosporinas de tercera generación, como la ceftazidina.

Cefepime es altamente resistente a la hidrólisis mediada por la mayoría de las beta-lactamasas; codificadas por cromosomas.

Posee una rápida penetración dentro de las bacterias Gram Negativas.

La relación CBM /CIM fue < 2 para más del 89% de todos los gérmenes aislados.

El sinergismo con los aminoglucósidos ha sido demostrado "in vitro", primariamente en aislados de *Pseudomona aeruginosa*.

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

Aerobios Gram Positivos:

*Staphylococcus aureus*, incluso cepas productoras de betalactamasas.

*Staphylococcus epidermidis*, incluso cepas productoras de betalactamasas.

Otros *Staphylococcus*, incluyendo el *S. hominis* y el *S. saprophyticus*.

*Streptococcus pyogenes* (Estreptococo Grupo A)

*Streptococcus agalactiae* (Estreptococo Grupo B)

*Streptococcus* Beta-hemolíticos (Grupos C, G, F), *S. Bovis* (Grupo D), *Streptococco viridans*.

La mayoría de los enterococos, por ej, *Enterococcus faecalis*, y *Staphylococco meticilino* resistentes, son resistentes a la mayoría de la cefalosporinas incluyendo Cefepime.

Aerobios Gram Negativos:

*Pseudomona spp*, incluyendo *P. aeruginosa*, *P. putrida*, *P. Stutzeri*.

*Escherichia coli*.

*Pseudomonas* incluyendo *K pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenas*.

*Enterobacter spp*. Incluyendo *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*.

*E. sakazakii*.

*Proteus sp*. Incluyendo *P. mirabilis*, *P. vulgaris*.

*Acinetobacter calcoaceticus* (subesp. *anitratu*s, Iwoff)

*Aeromonas hydrophila*.

*Capnocytophaga spp*.

*Citrobacter spp*. Incluyendo *C. diversus*, *C. feundii*.

*Campylobacter jejuni*.

*Gardnerella vaginalis*.

*Haemophilus dicreyi*, *H. influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas), *H. parainfluenzae*.

*Hafnia alvei*.

*Legionella spp*.

*Morganella morganii*.

*Morazella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*).

*Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas)

*Neisseria meningitidis*.

*Providencia spp*. Incluyendo *P. rettgeri*, *P. suartii*.

*Salmonella spp.*

Serratia incluyendo *S. mercescens*, *S. liquefaciens*.

*Shigella spp.*

*Yarsinia entercolítica.*

Es inactivo contra varias cepas *Stenotrophomonas maltophilia (Wanthomonas maltophilia)*

Anaerobios

Bacteroides spp incluyendo *B. melaninogenicus* y otros Bacteroides de origen oral.

*Clostridium perfringens*

*Mobiluncus spp.*

*Peptostreptococcus spp*

*Veillonella spp.*

Es inactivo contra el *Bacteroides fragilis* y el *Clostridium difficile*.

Test de susceptibilidad:

Los resultados de laboratorio informados con monodiscos conteniendo 30 mcg de Cefepime deben interpretarse:

Diámetro del halo	Interpretación
$\geq 18$	( S ) Susceptible
15 – 17	( I ) Intermedio
$\leq 14$	( R ) Resistente

Técnica de dilución:

Utilizando técnicas estándar de dilución, las CIM obtenidas deben interpretarse como:

CIM (mcg / ml )	Interpretación
$\leq 8$	( S ) susceptible
16	( I ) Intermedio
$\geq 32$	( R ) Resistente

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No se han reportado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de febrero de 2016.