

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CEFEPIMA 1 g
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV, IM e infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	1 g
<b>Presentación:</b>	Estuche por 50 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., Shandong, China.
<b>Fabricante, país:</b>	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., Shandong, China.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-034-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de mayo de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Cefepima (eq. a 1,1583 g de clorhidrato de cefepima)	1,0 g
L-arginina	0,7722 g
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

#### Adultos:

Cefepima para inyección se indica en el tratamiento de las infecciones listadas a continuación cuando son causadas por bacterias sensibles. Deben realizarse cultivos y estudios de sensibilidad para determinar la susceptibilidad del organismo causal a la cefepima.

#### Infecciones del tracto respiratorio bajo:

Neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina), *Pseudomonas aeruginosa*, especies *Klebsiella* (incluyendo *Klebsiella pneumoniae*), especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas de resistencia intermedia a la penicilina), *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas), *Haemophilus parainfluenzae* y *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas), incluyendo casos asociados con bacteremia simultánea, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies *Enterobacter*. Puede usarse la terapia en combinación con aminoglucósidos.

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica y aguda debido a *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas de resistencia intermedia a la penicilina), *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas), *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas).

#### Infecciones del tracto urinario:

Infecciones complicadas causadas por aislados sensibles de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y especies de *Enterobacter*,

incluyendo casos asociados con bacteremia. Puede usarse la terapia en combinación con aminoglucósidos.

Infecciones no complicadas del tracto urinario debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y especies de *Enterobacter*.

Infecciones de la piel:

Infecciones de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la metilina), *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), especies de estreptococo  $\beta$ -hemolítico, especies de *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* y *Acinetobacter calcoaceticus*.

Infecciones intra-abdominales complicadas:

Infecciones intra-abdominales complicadas incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar causadas por *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. La peritonitis frecuentemente es polimicrobiana y puede incluir microorganismos anaeróbicos como especies *Bacteroides*, los cuales son resistentes a la cefepima. Cuando se sospecha resistencia a los anaerobios, debe combinarse la cefepima con un antibiótico efectivo contra estos microorganismos, incluyendo casos asociados con bacteremia.

Los pacientes con riesgo de infección mixta aeróbica-anaeróbica, incluyendo infecciones en las cuales pueden estar presente *Bacteroides fragilis*, se recomienda el tratamiento simultáneo con agente anti-anaeróbico.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril.

Cefepima como monoterapia se indica para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril. Debe considerarse la combinación de cefepima con otros antibióticos apropiados en pacientes de alto riesgo para infecciones severas (incluyendo pacientes con una historia reciente de trasplante de médula ósea, con hipotensión a la presentación, con una malignidad hematológica subyacente o con neutropenia prolongada o severa), cuando es visitado por un huésped o por factores epidemiológicos locales.

Niños:

Cefepima para inyección se indica en pacientes pediátricos (de 2 meses y mayores) para el tratamiento de las infecciones listadas a continuación cuando son causadas por bacterias sensibles (cuando es aislado *P. aeruginosa* o se sospecha, debe usarse la terapia en combinación con un aminoglucósido):

Infecciones del tracto respiratorio bajo:

Neumonía causada por *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Infecciones del tracto urinario:

Causadas *Escherichia coli*.

Infecciones de la piel:

Infecciones causadas por *Staphylococcus epidermitis*, estreptococos, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril.

Cefepima como monoterapia se indica para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril. Debe considerarse la combinación de cefepima con otros antibióticos apropiados en pacientes de alto riesgo para infecciones severas (incluyendo pacientes con una historia reciente de trasplante de médula ósea, con hipotensión a la presentación, con

una malignidad hematológica subyacente o con neutropenia prolongada o severa), cuando es visitado por un huésped o por factores epidemiológicos locales.

**Contraindicaciones:**

La Cefepima está contraindicada en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores a cualquier componente de la formulación, algún antibiótico cefalosporánico, penicilinas u otros antibióticos  $\beta$  lactámicos.

**Precauciones:**

En pacientes con función renal disminuida, tales como reducción de salida urinaria debida a insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min), la dosis de Cefepima debe ajustarse para compensar la baja velocidad de eliminación renal. Debido a que pueden ocurrir altas y prolongadas concentraciones séricas del antibiótico con dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u otra condición que pueda comprometer la función renal, debe reducirse la dosis de cefepima cuando se administra en tales pacientes. La continuidad de la dosis debe determinarse por el grado del daño renal, severidad de la infección y sensibilidad del organismo causante

Los antibióticos deben administrarse con precaución en cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, particularmente a medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica a la Cefepima, interrumpa el medicamento y trate al paciente apropiadamente. Las reacciones de hipersensibilidad serias pueden requerir epinefrina u otra terapia de sostén.

Se reporta colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos de amplio espectro, incluyendo Cefepima; por tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que han desarrollado diarreas en asociación con el uso de antibióticos. Los casos leves de colitis pseudomembranosa pueden responder sólo con la interrupción del medicamento, los casos de colitis pueden requerir un manejo más elaborado.

Como con otros antibióticos el uso prolongado de Cefepima puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no sensibles, por lo tanto deben tomarse medidas apropiadas.

**Daño renal:**

La función renal debe monitorearse cuidadosamente si se administran medicamentos con potencial nefrotóxico como los aminoglucósidos y diuréticos potentes con Cefepima.

**Uso geriátrico:**

En un estudio clínico de más de 6 400 pacientes geriátricos tratados con cefepima, 35 % fueron de 65 años o mayores y el 16 % fueron mayores de 75 años.

En estudios clínicos, cuando los pacientes geriátricos recibieron la dosis usual recomendada para adultos, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a la eficacia clínica y la seguridad de adultos no geriátricos, a menos que tuvieran insuficiencia renal.

Hubo una modesta prolongación en la semivida de eliminación y valores de aclaramiento renal más bajos, comparados con los vistos en la población joven. Se recomiendan ajustes de dosis si está comprometida la función renal (ver DOSIS E INSTRUCCIONES PARA EL USO).

Se conoce que la cefepima se excreta sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas de este medicamento puede ser mayor en pacientes con la función renal disminuida y debido a que los ancianos son más propensos a tenerla, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y debe monitorearse la función renal.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas más comunes fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de sensibilidad, los cuales se listan a continuación:

Hipersensibilidad- anafilaxia, rash, prurito, urticaria y fiebre.

Gastrointestinales- náuseas, vómitos, moniliasis oral, diarreas, colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), alteración del gusto, constipación, dolor abdominal y dispepsia.

Cardiovascular- vasodilatación.

Respiratorio – disnea.

Sistema Nervioso Central- dolor de cabeza, mareos, parestesia y se han reportado ataques.

Otras- Fiebres, vaginitis, eritemas, prurito, escalofríos y moniliasis inespecífica. Ictericia colestásica y hepatitis han ocurrido menos frecuentemente.

En algunos pacientes han ocurrido reacciones locales, tales como flebitis e inflamación en el sitio de la inyección IV y dolor e inflamación en el sitio de la inyección IM.

Las pruebas de laboratorio alteradas que se desarrollaron en pacientes con valores normales durante los estudios clínicos fueron: elevaciones en la aminotransferasa alanina, aminotransferasa aspartato, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, anemia eosinofilia, trombocitopenia, tiempo de protombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial y test de Coomb positivo sin hemólisis. Se observaron elevaciones transitorias del nitrógeno en urea en sangre y/o creatinina sérica y trombocitopenia transitoria.

Durante la vigilancia post-comercialización fueron reportadas las siguientes reacciones adversas serias: encefalopatía reversible (alteración de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonus, epilepsia (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefepima para inyección que excedieron las recomendaciones. En general, los síntomas de nefrotoxicidad se resolvieron después de la discontinuación de cefepima y/o después de la hemodiálisis, no obstante, algunos casos tuvieron consecuencias fatales.

Se han reportado anafilaxia, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia transitoria, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

El perfil de seguridad de Cefepima para inyección en lactantes y niños es similar al de adultos. El rash es el evento adverso más frecuente en estudios clínicos, que se considera relacionado a la cefepima.

Se reportan los siguientes efectos secundarios y pruebas de laboratorio alteradas para los antibióticos cefalosporánicos: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragias y resultados falsos positivos en pruebas para glucosa en la orina.

Los siguientes efectos secundarios serios han ocurrido en ancianos con insuficiencia renal con la dosis usual de cefepima: encefalopatía reversible (alteración de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonus, epilepsia (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal (ver PRECAUCIONES).

**Posología y método de administración:**

La Cefepimase administra tanto por vía intramuscular como intravenosa. La dosis y vía de administración varían de acuerdo a la susceptibilidad de los organismos causantes, la severidad de la infección, función renal y la condición general del paciente.

#### Adultos:

En la siguiente tabla se proporcionan las normas generales para las dosis de Cefepima en adultos con función renal normal.

Las dosis recomendadas se aplican a adultos con función renal normal (Mayores de 12 años)\*

<b>Sitio y tipo de infección</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones leves a moderadas del tracto urinario (complicadas y no complicadas)	De 500 mg a 1 g IV o IM	Cada 12 horas
Infecciones leves a moderadas, incluyendo bronquitis e infecciones de la piel.	1 g IV o IM	Cada 12 horas
Infecciones severas incluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales complicadas, incluyendo casos con una bacteremia asociada.	2 g IV	Cada 12 horas
Tratamiento empírico de fiebre en pacientes con neutropenia.	2 g IV	Cada 8 horas

\* La duración usual del tratamiento es de 7 a 10 días; sin embargo, muchas infecciones severas pueden requerir tratamientos más largos. Para tratamientos empíricos de neutropenia febril, la duración de la terapia es de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia. En el tratamiento de infecciones por estreptococo  $\beta$  hemolítico debe administrarse por más de 10 días.

Niños (de 1 mes hasta 12 años con función renal normal).

Dosis usuales recomendadas:

Neumonía, infecciones del tracto urinario y de la piel: Pacientes de 2 meses con peso corporal < 40 kg: 50 mg/kg, cada 12 horas por 10 días. Para infecciones más severas puede usarse un esquema de dosis de cada 8 horas.

Tratamiento empírico de neutropenia febril: Pacientes mayores de 2 meses con peso corporal < 40 kg: 50 mg/kg, cada 8 horas por 7 a 10 días.

La experiencia con el uso de Cefepima en pacientes menores de 2 meses es limitado. Mientras esta experiencia se logra usando la dosis de 50 mg/kg, los modelos de datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes mayores de 2 meses sugieren que una dosis de 30 mg/kg cada 8 ó 12 horas puede considerarse para pacientes de 1 hasta 2 meses. La administración de este medicamento debe monitorearse cuidadosamente en estos pacientes.

Para pacientes pediátricos con pesos corporales > 40 kg, aplican las recomendaciones de dosis para adultos (ver tabla 2). Para pacientes mayores de 12 años que pesan menos de 40 kg, deben usarse las recomendaciones de dosis para pacientes jóvenes < 40 kg. Las dosis en niños no deben exceder la dosis máxima recomendada para adultos (2 g, cada 8 horas). La experiencia con administración intramuscular en niños es limitada.

Ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis, a menos que haya daño renal concurrente.

Función hepática dañada:

No se requiere ajuste de la dosis para estos pacientes.

Daño en la función renal:

La dosis inicial de Cefepima es la misma que en los pacientes con función renal normal. Las dosis de mantenimiento para estos pacientes, se presentan en la Tabla 2.

Esquema de dosis de mantenimiento en pacientes adultos con daño renal\*.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada			
< 50	Dosis usual, no es necesario ajustar.			
	2 g c/8 h	2 g c/12 h	1 g c/12 h	500 mg c/12 h
De 30 a 50	1 g c/8 h	2 g c/24 h	1 g c/24 h	500 mg c/24 h
De 11 a 29	1 g c/12 h	1 g c/24 h	500 mg c/24 h	500 mg c/24 h
< 10	2 g c/24 h	500 mg c/24 h	250 mg c/24 h	250 mg c/24 h

\*La dosis inicial es la misma que en los pacientes con función renal normal.

Cuando se dispone de sólo una medida de creatinina sérica, puede usarse la fórmula siguiente (ecuación de Cockcroft y Gault) para estimar el aclaramiento de creatinina.

La creatinina sérica puede representar un estado de equilibrio de la función renal:

Hombres:

Aclaramiento de creatinina	Peso (kg) x (140- edad)
	0,82 x creatinina sérica (µmol/l)

Mujeres:

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

Pacientes en diálisis:

En los pacientes sometidos a hemodiálisis, aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis se removerá durante un período de diálisis de 3 horas.

Una dosis repetida, equivalente a la dosis inicial, debe darse al completar cada sesión de diálisis. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria, puede administrarse la cefepima en la misma dosis para los pacientes con función renal normal, ej.: 500 mg, 1 ó 2 g, dependiendo de la severidad de la infección, pero a intervalos de dosis cada 48 horas.

Niños con función renal deteriorada:

Por ser la excreción renal la principal vía de eliminación de Cefepima en pacientes pediátricos (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA), debe también considerarse un ajuste de la dosis de Cefepima para inyección en pacientes < 12 años con deterioro renal.

#### PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

La Cefepima polvo para inyección se reconstituye usando los diluentes identificados y en los volúmenes que se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3: Preparación de soluciones de Cefepima.

	Cantidad de diluyente a añadir (ml)	Volumen disponible aproximado (ml)	Concentración aproximada de Cefepima (mg/ml)
Intravenosa			
Bulbo de 500 mg	5,0	5,7	90
Bulbo de 1 g	10,0	11,4	90
Bulbo de 2 g	10,0	12,8	160
Intramuscular			
Bulbo de 500 mg	1,5	2,2	230
Bulbo de 1 g	3,0	4,4	230

#### Administración intravenosa (IV):

Es preferible la administración por vía IV en pacientes con infecciones severas o que amenazan la vida, particularmente si está presente la posibilidad de shock.

Para administración intravenosa directa, reconstituir el bulbo con Agua estéril para inyección, Dextrosa 5 % o Cloruro de Sodio 0,9 %, usando los volúmenes mostrados en la Tabla 4. La solución resultante debe inyectarse directamente en la vena sobre un período de 3 a 5 minutos o inyectarse en el tubo de un set de administración mientras el paciente está recibiendo un fluido IV compatible., (ver Compatibilidad y Estabilidad).

Para infusión I.V., constituya el bulbo de 500 mg, 1 ó 2 g, como se ha dicho anteriormente para inyección intravenosa directa, después añada la cantidad apropiada de la solución resultante a un contenedor con uno de los fluidos compatibles identificados bajo Compatibilidad y estabilidad. Las infusiones IV de un volumen entre 50 y 100 ml deben administrarse sobre un período aproximado de 30 minutos.

Administración Intramuscular: Para administración I.M., Cefepima debe reconstituirse con uno de los siguientes diluentes, usando los volúmenes que se muestran en la Tabla 4. Agua estéril para inyección, Cloruro de Sodio 0,9 %, Dextrosa al 5 % o Agua bacteriostática para inyección con Parabenos o Alcohol bencílico, después se administra por inyección IM profunda en un músculo de masa grande (tal como el cuadrante superior externo del glúteo. Aunque la Cefepima puede reconstituirse con Clorhidrato de lidocaína al 5 ó 10 %, no es usualmente necesario porque este medicamento no causa o causa poco dolor en la administración IM.

#### Compatibilidad y Estabilidad:

Intravenosa: Cefepima para inyección es compatible a concentraciones entre 1 a 40 mg/ml con uno de los siguientes fluidos para infusión IV: Cloruro de Sodio 0,9 %, Dextrosa al 5 ó 10 %, Lactato de Sodio M/6, Cloruro de sodio 0,9 % y Dextrosa 5 %, Ringer lactato. Estas soluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente por debajo de 30 °C o 7 días en refrigeración (de 2 a 8 °C).

TABLA 4: Estabilidad de mezcla de la cefepima

Concentración de clorhidrato de cefepima para inyección	Mezcla y concentración	Soluciones de infusión IV	Tiempo de estabilidad	
			Temp. amb./luz (por debajo de 30 °C)	Refrigeración (de 2 a °C)
40 mg/ml	Amikacina 6 mg/ml	Cloruro de sodio 0,9 % o Dextrosa 5 %	24 horas	7 días
4 mg/ml	Clindamicina 0,25 a 6 mg/ml	Cloruro de sodio 0,9 % o Dextrosa 5 %	24 horas	7 días
4 mg/ml	Heparina 10-50 unidades/ml	Cloruro de sodio 0,9 % o Dextrosa 5 %	24 horas	7 días
4 mg/ml	Teofilina 0,8 mg/ml	Dextrosa 5 %	24 horas	24 horas

La solución de Cefepima, al igual que las de la mayoría de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, no debe añadirse a soluciones de metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de trobamicina o sulfato de netilmicina por su incompatibilidad física y química. No obstante, si se indica el tratamiento concomitante con cefepima, cada uno de ellos puede administrarse separadamente.

Intramuscular: Cefepima para inyección reconstituida según se indica (en la Tabla 4) es estable por 24 horas a temperatura por debajo de 30 °C o 7 días en refrigeración (de 2 a 8 °C) cuando se usan los siguientes diluentes: Agua estéril para inyección, Cloruro de Sodio 0,9 %, Dextrosa al 5 % o Agua bacteriostática para inyección con Parabenos o Alcohol bencílico o Clorhidrato de Lidocaína 0,5 ó 1 %.

NOTA: Los medicamentos inyectables deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales antes de su administración y no se usan si hay presencia de las mismas. Como con todas cefalosporinas, el color de la Cefepima polvo para inyección y la solución pueden oscurecerse en almacenamiento, no obstante, la potencia del producto no se afecta adversamente.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 25 °C

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

La Cefepima para inyección exhibe incompatibilidad física y química cuando se coadministra con vancomicina, gentamicina, netilmicina y aminofilina.

Los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina también pueden dar un resultado de falso positivo. Por esta razón, la determinación del nivel de glucosa en orina durante el tratamiento debe llevarse a cabo enzimáticamente.

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

No se ha establecido la seguridad del uso en el embarazo. Este medicamento sólo debe ser prescrito con mucha precaución.

#### **Lactancia**

Cefepima se excreta en la leche materna en cantidades muy bajas, pero se recomienda precaución cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o maquinarias.

#### **Sobredosis:**

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

En casos de sobredosis severas, especialmente en pacientes con la función renal comprometida, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar la Cefepima del organismo; no es de valor la diálisis peritoneal.

Pueden ocurrir sobredosis accidentales si son administradas altas dosis a pacientes con disfunción renal (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

### Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J01DE01

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de cuarta generación.

Al igual que otros  $\beta$  lactámicos, el tiempo en que la concentración de cefepima no ligada del plasma excede la CMI de los organismos infectantes se muestra en mejor correlación con la eficacia en modelos de infecciones animales. Por consiguiente, para cefepima no se ha evaluado en pacientes, la relación farmacocinética/farmacodinámica.

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

Los parámetros farmacocinéticos para cefepima en voluntarios varones adultos saludables (n=9) siguiendo 30 minutos de infusiones únicas (IV) de cefepima 500 mg, 1 y 2 g se resumen en la tabla 7. La eliminación de la cefepima es principalmente por excreción renal, con un promedio ( $\pm$  DE), la semivida de 2 ( $\pm$  0,3) horas y el aclaramiento total de 120 ( $\pm$ 8) ml/min en voluntarios sanos.

La farmacocinética de la cefepima es lineal dentro del rango de 250 mg a 2 g. No hay evidencia de acumulación en voluntarios varones adultos saludables recibiendo dosis clínicamente relevantes por un período de 9 días.

**Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos promedios para Cefepima ( $\pm$  DE), Administración intravenosa.**

MAXIPIMA			
Parámetro	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
Cmáx., $\mu$ g/ml	39,1 (3,5)	81,7 (5,1)	163,9 (25,3)
AUC, h* $\mu$ g/ml	70,8 (6,7)	148,5 (15,1)	248,8 (30,6)
Número de sujetos (varones)	9	9	9

Los parámetros farmacocinéticos para la cefepima después de una dosis intramuscular única se resumen en la tabla 8. La farmacocinética de la cefepima es lineal en un rango de 500 mg a 2 g intramuscularmente y no varía con respecto al tiempo de tratamiento.

**Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos promedios para Cefepima ( $\pm$  DE), Administración intramuscular.**

MAXIPIMA			
Parámetro	500 mg IM	1 g IM	2 g IM
Cmáx., $\mu$ g/ml	13,9 (3,4)	29,6 (4,4)	57,5 (9,5)
Tmáx., h	1,4 (0,9)	1,6 (0,4)	1,5 (0,4)
AUC, h* $\mu$ g/ml	60 (8)	137 (11)	262 (23)

Número de sujetos (varones)	6	6	12
-----------------------------	---	---	----

#### Absorción:

Después de la administración intramuscular (IM), la cefepima se absorbe completamente.

#### Distribución:

El volumen de distribución promedio de cefepima en estado de equilibrio es 18 ( $\pm$  2) l. La proteína sérica ligada de cefepima es aproximadamente 20 % y es independiente de la concentración en el suero. La cefepima se excreta en la leche materna a una concentración de 0,5  $\mu$ g/ml. Un lactante consumiendo 1000 ml de leche materna por día recibiría aproximadamente 0,5 mg de cefepima por día.

Las concentraciones alcanzadas en los tejidos específicos y fluidos corporales se listan en la Tabla 9.

**Tabla 9. Concentraciones promedio de cefepima en fluidos corporales ( $\mu$ g/ml) y tejidos específicos ( $\mu$ g/g).**

Tejido o Fluido	Dosis/Vía	No. de pacientes	Tiempo promedio post-dosis (h)	Concentración promedio
Fluido de las ampollas	2 g IV	6	1,5	81,4 $\mu$ g/ml
Mucosa bronquial	2 g IV	20	4,8	24,1 $\mu$ g/g
Espuito	2 g IV	5	4	7,4 $\mu$ g/ml
Orina	500 mg IV	8	De 0 a 4	292 $\mu$ g/ml
	1 g IV	12	De 0 a 4	926 $\mu$ g/ml
	2 g IV	12	De 0 a 4	3120 $\mu$ g/ml
Bilis	2 g IV	26	9,4	17,8 $\mu$ g/ml
Fluido peritoneal	2 g IV	19	4,4	18,3 $\mu$ g/ml
Apéndice	2 g IV	31	5,7	5,2 $\mu$ g/g
Vesícula biliar	2 g IV	38	8,9	11,9 $\mu$ g/g
Próstata	2 g IV	5	1	31,5 $\mu$ g/g

Los datos sugieren que la cefepima atraviesa la barrera cerebral inflamada. En estos momentos, la relevancia clínica de estos datos es incierta.

#### Metabolismo y excreción:

La cefepima se metaboliza a N-metilpirrolidina (NMP), la cual se convierte rápidamente a N-óxido (NMP-N-óxido). Aproximadamente el 85 % de la dosis administrada de Cefepima se recupera sin cambios en la orina. Menos que el 1 % de la dosis administrada se recupera en la orina como NMP, el 6,8 % como NMP-N-óxido y el 2,5 % como un epímero de cefepima. Por ser la excreción renal una vía significativa de eliminación, los pacientes con disfunción renal y los sometidos a hemodiálisis requieren ajuste de dosis.

#### Población específica con insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética en pacientes con varios grados de insuficiencia renal (n=30). La semivida promedio en pacientes que requieren hemodiálisis fue de 13,5 ( $\pm$  2,7) h y en pacientes que requieren diálisis peritoneal continua fue de 19 ( $\pm$ 2) h. El aclaramiento

total de cefepima disminuye en el organismo proporcionalmente con el aclaramiento de creatinina en pacientes con función renal dañada, la cual sirve como base para las recomendaciones de ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

La farmacocinética de la cefepima no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron una dosis única de 1 g (n=11).

**Pacientes geriátricos:**

Se investigó la farmacocinética de cefepima en ancianos hombres (de 65 años y más) (n=12) y mujeres (n=12), en los cuales el aclaramiento de creatinina promedio (DE) fue de 74 ( $\pm$  15) ml/min. Parece haber una disminución en el aclaramiento corporal total de cefepima como una función del aclaramiento de creatinina. Por consiguiente, la administración de la dosis de cefepima en el anciano debe ajustarse apropiadamente si el aclaramiento de creatinina del paciente es de 60 ml/min o menos.

**Pacientes pediátricos:**

La farmacocinética ha sido evaluada en pacientes pediátricos de 2 meses a 11 años siguiendo un esquema de dosis única o múltiple cada 8 horas (n=29) y cada 12 horas (n=13). Después de una dosis intravenosa única, el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución de cefepima en estado de equilibrio promedió 3,3 ( $\pm$  1) ml/min/kg y 0,3 ( $\pm$  1) l/kg, respectivamente. La recuperación urinaria de cefepima sin cambios fue de 60,4 ( $\pm$  30,4) % de la dosis administrada y el aclaramiento renal fue de 2 ( $\pm$  1) ml/min/kg. No hay efectos significativos de edad o género (25 varones y 17 hembras) en el aclaramiento corporal total o el volumen de distribución, corregido por el peso corporal. No se observó acumulación cuando la cefepima se administró a 50 mg/kg cada 12 horas (n=13), mientras que  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC y  $t_{1/2}$  se incrementaron alrededor del 15 % en estado de equilibrio, después de 50 mg/kg cada 8 horas. La exposición a la cefepima después de una dosis intravenosa de 50 mg/kg, en pacientes pediátricos, es comparable a la de un adulto tratado con una dosis intravenosa de 2 g. La biodisponibilidad absoluta de cefepima después de una dosis intramuscular de 50 mg/kg fue de 82,3 ( $\pm$  15) % en ocho pacientes.

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

Use tan pronto como sea practicable después de la reconstitución.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 11 de mayo de 2018.