

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Clorhidrato de Cefepima monohidrato..... 1.189 g

(Equivalente a Cefepima 1g)

Excipiente: Arginina c.s.p. 1 vial.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por cepas susceptibles a los microorganismos indicados:

Adultos

Infecciones del tracto respiratorio inferior: Neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*.

Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, Incluyendo pielonefritis causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Debido a la naturaleza de las afecciones subyacentes las cuales generalmente suelen predisponer a los pacientes a infecciones de las vías respiratorias inferiores y vías urinarias causadas por *Pseudomonas*, una buena respuesta clínica acompañada por la erradicación bacteriana puede no lograrse a pesar de la evidencia de la sensibilidad in vitro.

Infecciones de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* (Estreptococos del grupo A) y *Pseudomonas aeruginosa*.

Peritonitis debido a una apendicitis gangrenosa y perforada causada por *Escherichia coli*.

Septicemia bacteriana causada por *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*.

Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles: Cefepima como monoterapia está indicada para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles. En pacientes con alto riesgo de infección grave (incluyendo pacientes con antecedentes de trasplante de médula ósea reciente, con presencia de hipotensión, con una neoplasia hematológica subyacente o con una neutropenia severa o prolongada), la monoterapia antimicrobiana puede no ser apropiada. No existen datos suficientes para respaldar la eficacia de la Cefepima en monoterapia para estos pacientes.

Se deben obtener antes las muestras de cultivo bacteriológico antes de la terapia con el fin de identificar los microorganismos causales y determinar su susceptibilidad a la Cefepima.

El tratamiento con Cefepima para Inyección puede ser instituida empíricamente antes de resultados de los estudios de susceptibilidad se conozcan; sin embargo, la modificación del tratamiento con antibióticos puede ser necesaria una vez que estos resultados estén disponibles.

En los pacientes que están en riesgo debido a un organismo anaerobio, se recomienda la terapia concomitante inicial con un agente anti anaeróbicos como el Metronidazol o la Clindamicina antes de que se conozca los organismos causantes. Cuando dicho tratamiento concomitante es apropiado, la dosis recomendada de ambos antibióticos debe administrarse de acuerdo con la gravedad de la infección y el estado del paciente.

Pediatría

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicada en pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones indicadas a continuación, cuando son causadas por bacterias susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio inferior: Neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*.

Infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas, incluyendo pielonefritis causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Infecciones de la piel y su estructura causado por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* (Estreptococos del grupo A) y *Pseudomonas aeruginosa*.

Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles:

Cefepima como monoterapia está indicada para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles. En pacientes con alto riesgo de infección grave (incluyendo pacientes con antecedentes de trasplante de médula ósea reciente, con presencia de hipotensión, con una neoplasia hematológica subyacente o con una neutropenia severa o prolongada), la monoterapia antimicrobiana puede no ser apropiada. No existen datos suficientes para respaldar la eficacia de la Cefepima en monoterapia en estos pacientes.

Se deben de obtener previamente muestras de cultivo bacteriológico con el fin de identificar los microorganismos causales y determinar la susceptibilidad a la Cefepima.

El tratamiento con Cefepima para Inyección puede establecerse empíricamente antes de conocer los resultados de los estudios de susceptibilidad; sin embargo, puede ser necesaria la modificación del tratamiento con antibiótico una vez que estos resultados estén disponibles.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable y otros medicamentos antibacterianos, Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable debe utilizarse únicamente para tratar infecciones cuya causa por bacterias susceptibles esté comprobada o se sospeche firmemente que son causadas por ellas. Cuando se disponga de información sobre el cultivo y la susceptibilidad, se deben tener en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de esos datos, la epidemiología local y las pautas de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

4.2. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable puede ser administrada por vía intravenosa o por vía intramuscular. Las dosis y vías de administración deben ser determinadas de acuerdo a la susceptibilidad de los microorganismos causales, gravedad de la infección, y la condición y función renal del paciente.

Las directrices para dosificación de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable en adultos con función renal normal se proporcionan en Tabla 1.

TABLA 1
Esquema de las dosis recomendadas para adultos (12 años o más) con función renal normal

Sitio y tipo de infección	Dosis (g)	Vía	Frecuencia	Duración (Días)
Infección leve o moderada del tracto urinario (No complicada y complicada), incluyendo pielonefritis	0.5 - 1	IV o IM	c/12h	7-10
Infecciones leves a moderadas incluyendo neumonía, bronquitis e infecciones de la piel y la estructura de la piel.	1	IV o IM	c/12h	10
Infecciones graves incluyendo neumonía, septicemia e infecciones intra-abdominales complicadas	2	IV	c/12h	10
Terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles *	2	IV	c/8h	7**

* Cefepima también se ha utilizado en combinación con un aminoglucósido o glucopéptido en una población donde excluyeron a los pacientes de alto riesgo.

** O hasta la resolución de la neutropenia.

Pacientes pediátricos (de 2 meses hasta 12 años con función renal normal)

Dosis recomendadas usualmente

Tratamiento empírico de neutropenia febril: Pacientes > 2 meses de edad con un peso corporal de ≤ 40 kg: 50 mg/kg IV cada 8 horas durante 7-10 días.

Neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y estructura de piel: pacientes > 2 meses de edad con un peso corporal ≤ 40 kg: 50 mg/kg IV cada 12 horas durante 10 días.

La experiencia con el uso de Cefepima para Inyección en pacientes pediátricos < 2 meses de edad es limitada.

Para los pacientes pediátricos con un peso corporal > 40 kg, se aplican las recomendaciones de dosificación para adultos (ver *Tabla 1*). Posología en pacientes pediátricos no debe exceder el máximo recomendado de dosificación en adultos (2 g cada 8 horas). La experiencia con la administración intramuscular en pacientes pediátricos es limitada.

Infeción

La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días; Sin embargo, las infecciones más graves pueden requerir un tratamiento más prolongado.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste para los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

No hay necesidad de ajustar la dosis en los ancianos a menos que presente insuficiencia renal. La Cefepima es excretada por los riñones casi exclusivamente por filtración glomerular. Por lo tanto, en pacientes con función renal alterada (Aclaramiento de creatinina \leq 50 mL/min), la dosis de Cefepima debe ser ajustada para compensar la disminución de la velocidad de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada debe ser la misma que en pacientes con función renal normal. Se debe hacer una estimación de la depuración de creatinina debe ser echo para determinar la dosis de mantenimiento adecuada. La dosis inicial recomendada para los pacientes en hemodiálisis y la dosis mantenimiento de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable en pacientes con insuficiencia renal se presenta en la *Tabla 2*:

TABLA 2
Esquema de dosis de mantenimiento en pacientes adultos con Insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73 m ²)	Programa de mantenimiento recomendado		
>50	Frecuencia de dosificación normal recomendada, sin necesidad de ajustes		
	1 g c/12h	2 g c/12h	2 g c/8h
30-50	1 g c/24h	2 g c/24h	2 g c/12h
11 – 29	500 mg c/24h	1 g c/24h	2 g c/24h
< 11	250 mg c/24h	500 mg c/24h	1 g c/24h
Hemodiálisis*	500 mg c/24h	500 mg c/24h	500 mg c/24h

* El modelo farmacocinético indica que es necesaria reducir la dosificación para estos pacientes. Los pacientes que reciben Cefepima que se someten a hemodiálisis concomitante se deben dosificar de la siguiente manera: 1 g de dosis de carga el primer día de tratamiento con Cefepima y 500 mg al día después. En los días de diálisis, Cefepima debe administrarse después de la diálisis. Siempre que sea posible, Cefepima debe administrarse a la misma hora cada día.

Cuando sólo la medición de la creatinina sérica está disponible, la siguiente fórmula (propuesto por Cockcroft y Gault) puede ser utilizado para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado constante de la función renal:

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

Mujeres: 0.85 x valor calculado según la fórmula para varones

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Ya que la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de Cefepima en pacientes pediátricos, también se debe considerar un ajuste de la dosis de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable en esta población. Una dosis de 50 mg/kg en pacientes de 2 meses hasta 12 años es comparable a una dosis de 2 g en un adulto. Como es recomendado en la *Tabla 2*, debe ser usado el mismo aumento en el intervalo entre dosis y/o reducción de la dosis. Cuando sólo se dispone de creatinina sérica, se puede estimar el aclaramiento de creatinina utilizando cualquiera de los métodos siguientes (propuestos por Schwartz y Dechaux, respectivamente):

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.55 \times \text{Altura (centímetros)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Ó

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.52 \times \text{Altura (centímetros)} - 3.6}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Pacientes con diálisis: En pacientes sometidos a hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de Cefepima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis se eliminará durante un período de 3 horas de diálisis. La dosis inicial recomendada y el calendario de mantenimiento para los pacientes en hemodiálisis se presentan en la Tabla 2.

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, se puede administrar Cefepima a las mismas dosis recomendadas para pacientes con función renal normal, es decir, 500 mg, 1g o 2g (dependiendo de la gravedad de la infección) con un intervalo de dosificación de 48 horas.

Forma de preparación

Administración Intramuscular:

Los siguientes diluyentes pueden utilizarse para reconstituir Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable para la administración intramuscular:

- Agua estéril para inyección.
- Cloruro de sodio 0.9% Inyectable.
- Dextrosa 5% inyectable.
- Agua bacteriostática para inyección para parabeno(s).
- Agua bacteriostática para inyección con Alcohol bencílico.
- Clorhidrato de lidocaína 0.5% o 1%.

Tabla de Reconstitución - Administración Intramuscular

Tamaño de vial (g)	Volumen de diluyente a ser adicionado (mL)	Volumen aproximado disponible (mL)	Concentración aproximada de Cefepima (mg/mL)
1	2.4	3.6	280

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable se reconstituye según lo indicado en la tabla anterior, hasta una concentración final de 280 mg/mL, se administra mediante vía intramuscular profunda en una masa muscular grande (como el cuadrante superior externo del glúteo máximo).

Asimismo, Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable puede ser reconstituido con Clorhidrato de lidocaína 0.5% y 10%; por lo general no es necesario, ya que la Cefepima causa poco o ningún dolor después de la administración intramuscular.

Administración Intravenosa:

Reconstituir Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable con 10mL de Agua estéril para inyección, Dextrosa 5% o Cloruro de sodio 0.9% Inyectable, según la siguiente tabla de reconstitución.

Tabla de Reconstitución - Administración Intravenosa directa

Tamaño de vial (g)	Volumen de diluyente a ser adicionado (mL)	Volumen aproximado disponible (mL)	Concentración aproximada de Cefepima (mg/mL)
1	10	11.30	100

Para la administración intravenosa directa, se reconstituye según lo indicado en la tabla anterior, debe ser administrada lenta y directamente en la vena durante un período de tres a cinco minutos. Alternativamente, la inyección puede hacerse en el tubo de un equipo de administración mientras el paciente está recibiendo un fluido intravenoso compatible.

Administración por Perfusión Intravenosa:

Reconstituya el vial de 1 g como se recomienda para la administración intravenosa y añada una cantidad apropiada de la solución resultante a uno de los fluidos intravenosos compatibles en un equipo de administración intravenosa.

En concentraciones entre 1 y 40 mg/mL, Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable es compatible con los siguientes fluidos de perfusión intravenosa:

- Cloruro de sodio 0.9% Inyectable.
- Dextrosa 5% o 10% Inyectable.
- Lactato de sodio M/6 Inyectable.

- Dextrosa 5% y Cloruro de sodio 0.9% Inyectable.
- Lactato Ringer y Dextrosa 5% Inyectable.
- Normosol R y Normosol N en Dextrosa 5% Inyectable.

Para la perfusión intravenosa continua, reconstituir el vial de 1g como se recomienda para la administración intravenosa y añadir una cantidad apropiada de la solución resultante a uno de los fluidos. La solución resultante debe administrarse durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

Para perfusión intravenosa intermitente, se puede utilizar un conjunto de administración de tubo en "Y" con soluciones compatibles. Sin embargo, durante la administración por perfusión intravenosa de una solución que contiene Cefepima, es conveniente interrumpir la otra solución.

Vías de administración

Vía Intramuscular / Intravenosa / Perfusión Intravenosa

4.3. CONTRAINDICACIONES

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable está contraindicada en pacientes que han tenido reacciones previas de hipersensibilidad a la Cefepima o cualquier otro componente de la formulación o a la clase de antibióticos cefalosporínicos, penicilina u otros antibióticos beta-lactámicos (*ver Dosis y vías de administración*).

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Neurotoxicidad:

Se han reportado reacciones adversas graves, incluidas algunas potencialmente mortales entre las cuales se mencionan las siguientes: Encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclonía, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo. La mayoría de los casos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal que no recibieron una dosis debidamente ajustada. Sin embargo, algunos casos de neurotoxicidad se produjeron en pacientes que recibieron la dosis apropiada para su grado de insuficiencia renal. En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron después de la interrupción de cefepima y/o después de la hemodiálisis. Si se produce neurotoxicidad asociada al tratamiento con cefepima, se recomienda detener la administración e instituir medidas de soporte adecuadas.

Interacciones prueba de laboratorio/medicamento:

a. Glucosa en orina:

La administración de cefepima puede resultar en una reacción falsa positiva para glucosa en orina cuando se utiliza algunos métodos.

b. Test de Coombs:

Se han reportado pruebas de Coombs directas (+) durante el tratamiento con cefepima. En los pacientes que desarrollan anemia hemolítica, descontinuar la terapia e instituir una terapia adecuada. Se ha observado prueba positiva de Coombs en los recién nacidos de madres que han recibido antibióticos cefalosporínicos antes del parto.

c. Tiempo de protrombina:

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, se han asociado con una caída de la actividad de protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática, o mal estado nutricional, así como los pacientes que reciben una terapia antimicrobiana prolongada. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes en riesgo.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable puede dar como resultado un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. En caso de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Se debe utilizar con precaución Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable, en los individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Muchas cefalosporinas, incluyendo la Cefepima, se han asociado con una disminución en la actividad de la protrombina. Estos riesgos incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática, o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes que recibieron una terapia prolongada con antimicrobianos. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes con riesgo, y está indicado la administración exógena de vitamina K.

Se han reportado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con Cefepima para Inyección.

En los estudios hematológicos o en los procedimientos de transfusión cruzada cuando se realizan pruebas de antiglobulina en el lado menor o en la prueba de Coombs de recién nacidos cuyas madres han recibido antibióticos cefalosporínicos antes del parto, se debe tener en cuenta que la prueba de Coombs positiva puede ser debido a la droga.

Hipersensibilidad

Antes de iniciar la terapia con Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable, se debe hacer una cuidadosa investigación para determinar si el paciente ha tenido reacciones previas inmediatas de hipersensibilidad a Cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos. Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que ha demostrado algún tipo de alergia, particularmente al medicamento.

Si se produce una reacción alérgica a Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable, discontinúe el medicamento e instaure un tratamiento de soporte más apropiado (por ejemplo, mantenimiento de la ventilación, aminas presoras, antihistamínicos, corticosteroides).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata grave pueden requerir epinefrina y otras terapias de apoyo.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

Se ha reportado enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluyendo Cefepima. EACD puede variar en un rango de severidad de diarrea leve a colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea, o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Se ha reportado la aparición de EACD 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de EACD. EACD puede causar significativa morbilidad y mortalidad. EACD puede ser refractario a la terapia antimicrobiana.

Si se sospecha o confirma el diagnóstico de EACD, se debe instaurar las medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de EACD por lo general responden a la interrupción de los agentes antibacterianos no dirigidos contra *Clostridium difficile*. En los casos moderados a graves, se debe considerar la administración de líquidos y electrolitos, suplementos proteínicos y el tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente eficaz contra *Clostridium difficile*. Se debe instaurar la evaluación quirúrgica como indicación clínica, puede ser requerido la intervención quirúrgica en ciertos casos graves (ver *Reacciones adversas*).

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir el esquema posológico especial de cefalosporinas inyectable recomendado en dosis recomendada y ajuste de dosis, la dosis Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable debe ajustarse para compensar la menor tasa de eliminación renal. Pueden producirse concentraciones séricas altas y prolongadas de antibióticos a partir de dosis normales en pacientes con reducción transitoria o persistente de la diuresis debido a insuficiencia renal. Debido a que altas y prolongadas concentraciones séricas de antibióticos pueden ocurrir a partir de las dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que pueden comprometer la función renal, la dosis de mantenimiento debe reducirse cuando se administra Cefepima a estos pacientes. La dosis diaria total debe reducirse cuando se administra Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable a dichos pacientes para evitar las consecuencias clínicas, por ejemplo. Convulsiones, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular debido a niveles altos de antibióticos (ver *sobredosis*).

La dosis continuada debe determinarse según el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante (ver recomendaciones específicas para los ajustes de la dosis en *Dosis y vías de administración*)

Durante la vigilancia post-comercialización, se han reportado eventos adversos graves, incluyendo eventos fatales o que amenazan la vida, la aparición de los siguientes eventos incluyen: Encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo), y/o insuficiencia renal (ver *Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización*). La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de Cefepima que excedieron las recomendaciones de la **Tabla 2** de *Dosis y vías de administración*. En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y resueltos después de la interrupción de la Cefepima y/o después de la hemodiálisis.

La dosis continuada debe determinarse según el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de la Cefepima no fue alterada en pacientes con deterioro de la función hepática que recibieron una dosis única de 1 g. Por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con fibrosis quística

La farmacocinética de la Cefepima no cambia a un grado clínicamente significativo en pacientes con fibrosis quística. No es necesario alterar la dosis de Cefepima en esta población de pacientes.

Poblaciones especiales**Uso pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de la Cefepima en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario no complicadas y complicadas (incluida la pielonefritis), infecciones de la piel y estructura de la piel sin complicaciones, neumonía (nosocomial y adquirida en la comunidad) y como terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles en grupos de edad de 2 meses hasta 12 años. El uso de Cefepima para inyección en estos grupos de edad se apoya en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Cefepima en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales de ensayos pediátricos (*ver Propiedades farmacológicas y Reacciones adversas*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses. Sin embargo, se ha informado de la acumulación de otros antibióticos de cefalosporina en recién nacidos (resultado de la semivida prolongada del fármaco en este grupo de edad).

EN DICHOS PACIENTES EN LOS CUALES SE PRODUZCA MENINGITIS A PARTIR DE UN SITIO DE INFECCIÓN DISTANTE O EN LOS CUALES SE SOSPECHA O DOCUMENTA MENINGITIS, SE DEBE UTILIZAR UN AGENTE ALTERNO CON EFICACIA CLÍNICA DEMOSTRADA EN ESTE AJUSTE.

Sujetos de edad avanzada

Los voluntarios sanos hombres y mujeres (≥ 65 años de edad), que recibieron una sola dosis intravenosa de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable tuvieron una mayor área bajo la curva (AUC) y valores de aclaramiento renal más bajos en comparación con los sujetos más jóvenes. Sin embargo, esto parece ser por la disminución de la función renal en la depuración de creatinina con el aumento de la edad. En pacientes de edad avanzada con función renal normal, no es necesario un ajuste de dosis de Cefepima. Se recomiendan ajustes posológicos si la función renal está comprometida.

En los estudios clínicos de los más de 6400 adultos tratados con Cefepima para inyección, el 35% tenía 65 años o más y mientras el 16% tenía 75 años o más. Cuando los pacientes edad avanzada recibieron la dosis habitual recomendada para los adultos, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a la eficacia clínica y la seguridad en pacientes adultos de edad no avanzada a menos que los pacientes tuvieran insuficiencia renal.

Se han producido reacciones adversas graves en pacientes ancianos con insuficiencia renal que recibieron dosis no ajustadas de Cefepima, incluyendo eventos fatales o que amenazan la vida, la aparición de los siguientes eventos incluyen: Encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (Incluyendo el estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal (*ver Reacciones adversas*).

Se sabe que este fármaco se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con una función renal deficiente. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe controlar la función renal (*ver Propiedades farmacológicas y Dosis y vías de administración*).

Susceptibilidad/Resistencia

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Es poco probable que la prescripción de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada proporcione un beneficio al paciente y arriesga el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se ha demostrado que la combinación de Cefepima con un aminoglucósido es sinérgica *in vitro*. Aunque no hay evidencia de que la Cefepima afecte adversamente la función renal a dosis terapéuticas normales, se deben aplicar las precauciones habituales, tales como la monitorización de la función renal, si los fármacos con potencial nefrotóxico (tales como aminoglucósidos y diuréticos potenciales) son administrados con Cefepima para Inyección.

La administración de Cefepima puede resultar en una reacción falsa positiva para glucosa en la orina cuando se utiliza una prueba de reducción de cobre. Se recomienda el uso de pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

4.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo - Categoría B:

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de cefepima en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. Cefepima no fue teratogénico, ni embriotóxico cuando se administró durante el período de organogénesis en ratas en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (1,6 veces la dosis máxima recomendada para humanos, calculado sobre una base de área de superficie corporal) o a ratones a dosis de hasta 1200 mg/kg (aproximadamente igual a la dosis humana máxima recomendada calculada sobre una base de área de superficie corporal) o en conejos a una dosis de 100 mg/kg (0,3 veces la dosis máxima recomendada para humanos, calculado sobre una base de área de superficie corporal).

Lactancia

Cefepima es excretada en la leche materna en concentraciones muy bajas. Aunque menos del 0,01% de una dosis intravenosa de 1 g se excreta en la leche, se debe tener cuidado cuando Cefepima se administra a una mujer en periodo de lactancia.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No indica.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas a medicamentos en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no debe ser comparado con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco. Información de reacciones adversas a medicamentos a partir de ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco y para las tasas que se aproximan.

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable es generalmente bien tolerada. En los ensayos clínicos (N = 5598) los eventos adversos más comunes fueron síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Los eventos adversos considerados ser probablemente relacionados con la Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable se detalla a continuación.

Eventos ocurridos con una incidencia de > 0.1% - 1% (excepto donde se indique) fueron:

- Hipersensibilidad: erupción cutánea (1.8%), prurito, urticaria.
- Gastrointestinal: náuseas, vómitos, moniliasis oral, diarrea (1.2%), colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa).
- Sistema nervioso central: dolor de cabeza.
- Otros: Fiebre, vaginitis, eritema.

Eventos que ocurrieron entre 0.05% - 0.1% fueron: dolor abdominal, estreñimiento, vasodilatación, disnea, mareos, parestesia, prurito genital, alteración del gusto, escalofríos, moniliasis no especificada, moniliasis vaginal, infección urogenital, y vaginitis.

Eventos de importancia clínica ocurrieron en una incidencia de < 0.05% incluyen anafilaxia y convulsiones.

En dosis más altas de 2 g cada 8 horas en **neutropenia febril**, la incidencia de eventos adversos probablemente relacionados fue mayor entre los 1048 pacientes que recibieron esta dosis de Cefepima en ensayos clínicos. Consistían en erupción (4%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (1%), prurito (1%), fiebre (1%), y dolor de cabeza (1%).

Reacciones locales en el sitio de la perfusión intravenosa ocurrieron en 5.2% de los pacientes; estos incluyeron flebitis (2.9%) y la inflamación (0.1%). La administración intramuscular de Cefepima para Inyección fue muy bien tolerada con 2.6% de los pacientes que experimentan dolor o inflamación en el sitio de Inyección.

Las anomalías en las pruebas de laboratorio que se desarrollaron durante los ensayos clínicos en pacientes con valores basales normales fueron transitorias. Las que se produjeron a una frecuencia entre 1% y 2% (a menos que se indique) fueron: elevaciones de alanina aminotransferasa (3.6%), aspartato aminotransferasa (2.5%), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, anemia, eosinofilia, tiempo de protrombina prolongado, y tiempo parcial de tromboplastina (2.8%); prueba de Coombs positiva sin hemólisis (18.7%) también se produjo. Además, se observó el aumento de fósforo, disminución de fósforo (2.8%), aumento de

calcio, disminución de calcio (el cual fue más frecuente en pacientes de edad avanzada) y aumento de potasio.

Al igual que con algunas otras cefalosporinas, se observaron elevaciones transitorias de nitrógeno ureico en sangre y/o creatinina sérica y trombocitopenia transitoria en 0.5% a 1% de los pacientes. También se observaron leucopenia transitoria y neutropenia (<0.5%). Durante la experiencia post-comercialización, se ha reportado raramente agranulocitosis.

Se han reportado insuficiencia renal e insuficiencia hepática en conjunción con el tratamiento de Cefepima. Sin embargo, una relación causal con el tratamiento Cefepima no ha sido determinada (*ver Experiencia post comercialización*).

Los siguientes eventos adversos y pruebas de laboratorio alterados también han sido reportados para antibióticos de la clase de cefalosporina: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, disfunción hepática incluyendo colestasis, pruebas falso-positivas para la glucosa en orina y pancitopenia.

Pacientes pediátricos

Se ha experimentado un perfil de seguridad similar en lactantes y los niños en relación con la población adulta. No se han identificado problemas específicos.

Experiencia Post-comercialización

Además de los eventos reportados con Cefepima con durante los ensayos clínicos en Norteamérica, se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización en todo el mundo. Debido a la naturaleza no controlada de reportes espontáneos, no ha sido determinada una relación causal con el tratamiento con Cefepima para Inyección.

Al igual que con algunos otros fármacos de esta clase, se han descrito casos de encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo), mioclononías, y/o insuficiencia renal. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal quienes recibieron dosis de Cefepima para Inyección, que excedieron las recomendaciones descritas en *Dosis y vías de administración*. En general, los síntomas de neurotoxicidad se solucionaron tras la suspensión de Cefepima y/o después de la hemodiálisis, sin embargo, algunos casos incluyeron un desenlace fatal. Se deben tomar precauciones para ajustar la dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que puedan comprometer la función renal para reducir las concentraciones del antibiótico que puede conducir o contribuir a estos y otros eventos adversos graves, incluyendo insuficiencia renal.

Reacción del sistema nervioso central reportadas en <1% de los pacientes: Dolor de cabeza, mareos, parestesia y letargo. Ha habido informes de secuelas neurológicas que incluyen temblor, mioclonía, convulsiones, encefalopatías y coma en pacientes con insuficiencia renal en quienes las dosis de cefalosporinas no se han reducido adecuadamente. Se han notificado convulsiones con varias cefalosporinas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable es eliminada principalmente por los riñones. En caso de sobredosis grave, especialmente en pacientes con función renal comprometida, la hemodiálisis ayudará a la eliminación de la Cefepima del cuerpo. La diálisis peritoneal es de poca importancia. Se ha producido una sobredosis accidental cuando se administraron dosis elevadas a pacientes con insuficiencia renal (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los síntomas de sobredosis incluyen encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y excitabilidad neuromuscular.

Se ha producido sobredosis en pacientes con insuficiencia renal. Las reacciones han incluido actividad convulsiva, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular.

Los pacientes que reciben una sobredosis aguda deben ser observados cuidadosamente y recibir tratamiento de apoyo.

En presencia de insuficiencia renal, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden ayudar a eliminar las cefalosporinas del cuerpo.

Se informa que la administración de grandes dosis de cefalosporinas parenterales puede provocar mareos, parestesias y dolores de cabeza.

Pueden ocurrir convulsiones después de una sobredosis con algunas cefalosporinas, particularmente en pacientes con insuficiencia renal en quienes es probable que se produzca acumulación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Cefepima es un agente bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Cefepima tiene un amplio espectro de actividad que abarca una amplia gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas.

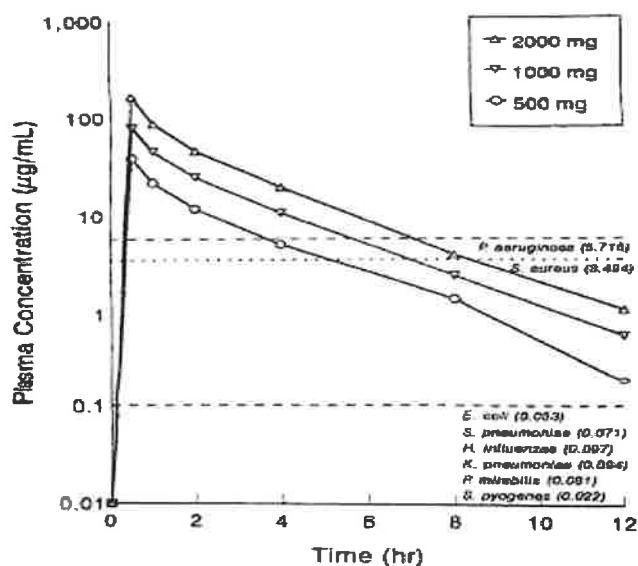
5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las concentraciones plasmáticas promedio de Cefepima en varones adultos normales en diversos momentos después de la administración de perfusiones únicas de 30 minutos e inyecciones intramusculares simples de 500 mg, 1 g y 2 g se resumen a continuación.

Concentraciones plasmáticas promedio de Cefepima ($\mu\text{g} / \text{mL}$)

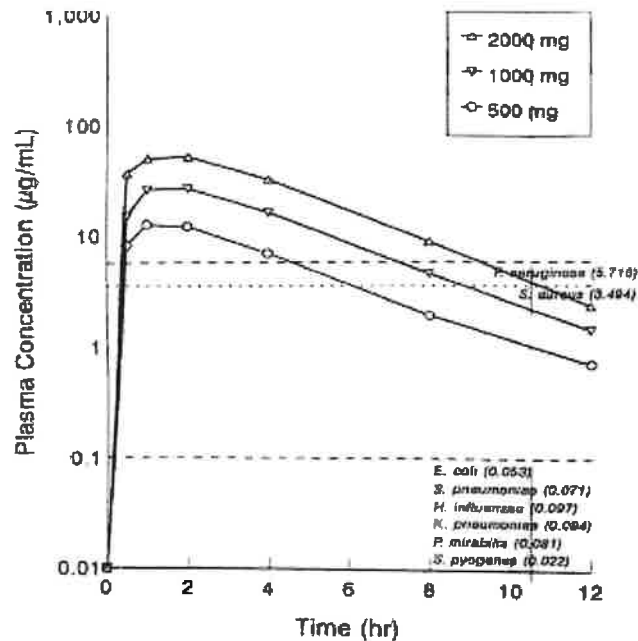
Dosis de Cefepima	0.5 h	1.0 h	2.0 h	4.0 h	8.0 h	12.0 h
IV						
500 mg	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1 g	78.7	44.5	24.3	10.5	1.4	0.6
2g	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1
IM						
500 mg	8.2	12.5	12.0	6.9	1.9	0.7
1 g	14.8	25.9	26.3	16.0	4.5	1.4
2g	36.1	49.9	51.3	31.5	8.7	2.3

La media del perfil de concentración plasmática-tiempo después de una sola Perfusión intravenosa En comparación con el MIC 90 de patógenos diana



La media del perfil de concentración plasmática-tiempo después de una sola Inyección intramuscular

Comparada con MIC₉₉ de patógenos objetivos



La vida media promedio de eliminación de Cefepima es de aproximadamente 2 horas, y no varía con respecto al intervalo de dosis de 250 mg a 2 g. No hubo acumulación en sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante un periodo de 9 días. El promedio de aclaramiento corporal total es de 120 mL/min. El aclaramiento renal promedio de Cefepima es de 110 mL/min, lo que sugiere que la Cefepima se elimina casi exclusivamente por mecanismos renales, principalmente de filtración glomerular. La recuperación urinaria de Cefepima sin cambios representa aproximadamente el 85% de la dosis, dando como resultado altas concentraciones de Cefepima en la orina. La unión a proteínas de suero de los promedios de Cefepima 16.4% y es independiente de su concentración en el suero. El volumen promedio de distribución en estado estacionario es de 18L.

Posterior a la administración intramuscular (IM), Cefepima se absorbe completamente. La farmacocinética de la Cefepima administrada por vía intramuscular es lineal en el intervalo de 500 mg a 2 g y no varían con respecto a la duración del tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal

La semivida de eliminación se prolonga en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, con una relación lineal entre el aclaramiento corporal total y el aclaramiento de creatinina. Esto sirve como base para las recomendaciones de ajuste de dosis en este grupo de pacientes (*ver Dosis y vías de administración*). El promedio de vida media es de 13 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que requieren hemodiálisis y 19 horas en aquellos que requieren diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de la Cefepima ha sido evaluada en pacientes pediátricos siguiendo un esquema de dosis simple y múltiple de 50 mg/kg dosis cada 8 horas (n = 29) y cada 12 horas (n = 13). La edad media (\pm SD) de edad de los pacientes fue de 3.6 (\pm 3.3) años, con un rango de 2.1 meses a 11.2 años. Después de una dosis única IV, el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución promedio es de 3.3 (\pm 1.0) mL/min/kg y 0.3 (\pm 0.1) L/kg, respectivamente. La vida media de eliminación global fue de 1.7 (\pm 0.4) horas. La recuperación urinaria de Cefepima sin cambios fue 60.4 (\pm 30.4) % de la dosis administrada, y el aclaramiento renal fue la vía principal de eliminación, promediando 2.0 (\pm 1.1) mL/min/kg. No hubo diferencias significativas en la farmacocinética de la Cefepima entre los pacientes pediátricos de diferentes edades o entre macho (n = 25) y pacientes de sexo femenino (n = 17). No hubo evidencia de acumulación de Cefepima en pacientes tratados durante un máximo de 14 días con cualquiera de los regímenes. La biodisponibilidad absoluta de Cefepima después de una dosis IM de 50 mg/kg fue 82.3 (\pm 15.6) % en ocho pacientes. La exposición a Cefepima, incluyendo las concentraciones plasmáticas mínimas en estado de equilibrio, después de una dosis IV de 50 mg/kg en un paciente pediátrico es comparable a la de los adultos tratados con una dosis de 2 g IV. Por favor

refiérase a la sección farmacología para un resumen comparativo de la farmacocinética media de Cefepima en pacientes pediátrico vs. pacientes adultos.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

No aplica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Arginina.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Soluciones de Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable, como la mayoría de las soluciones de antibióticos beta-lactámicos, no debe añadirse a las soluciones de ampicilina, metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina o sulfato de netilmicina debido a la incompatibilidad física o química. Sin embargo, si está indicada la terapia concurrente con Cefepima 1 g Polvo para Solución Inyectable, cada uno de estos antibióticos se pueden administrar por separado al mismo paciente.

6.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

36 meses.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.
Después de la reconstitución se debe utilizar inmediatamente.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

- Caja de cartón dúplex con 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I ámbar con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio.
- Caja de cartón dúplex con 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I ámbar con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio con tapa flip-off verde.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

09 / 2025